

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. M. Schwaiger

**Knochenmarksfunktionsprüfung
bei Gabe von PERISTON und SERETIN
verglichen mit physiologischer
Kochsalzlösung und Tusche**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Karin Eberhardt

aus Stolp/Pommern

Marburg 1966

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. M. Schwaiger

**Knochenmarksfunktionsprüfung
bei Gabe von PERISTON und SERETIN
verglichen mit physiologischer
Kochsalzlösung und Tusche**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Karin Eberhardt

aus Stolp/Pommern

Marburg 1966

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität
Marburg am 12. 7. 1966

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. O. Braun-Falco

Referent: Prof. Dr. H. J. Streicher

Correferent: Prof. Dr. M. Schwaiger

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	<u>Seite</u>
A Einleitung	1
B Fragestellung	19
C Methodik	20
D Versuchsanordnung	22
I. <u>Vorversuche</u>	22
a) Blutentnahme alle zwei Stunden	22
b) Knochenmarksfunktionsprüfung mit Pyrifer	22
c) 1. Kochsalzlösung-Wochenkurven	25
2. Kochsalzlösung-Stöße	28
d) 1. Tuscheinjektionen	30
2. Tuscheinjektion + Pyrifer	31
II. <u>Hauptversuche</u>	35
a) 1. S e r e t i n -Wochenkurven	35
2. S e r e t i n -Stöße	39
b) 1. P e r i s t o n -Wochenkurven	42
2. P e r i s t o n -Stöße	46
E Blutstatus	51
F Diskussion	54
1. Pyrifer	54
2. Kochsalz-Kurven	55
3. Tusche-Kurven	58
4. a) S e r e t i n -Wochenkurven	62
b) S e r e t i n -Stöße	65
5. a) P e r i s t o n -Wochenkurven	68
b) P e r i s t o n -Stöße	70
6. Vergleich der geprüften Substanzen	75
G Zusammenfassung	80
H Literaturverzeichnis	82

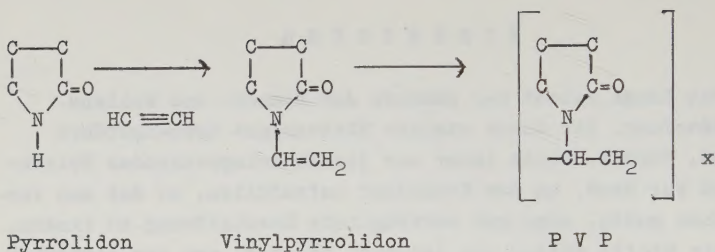


E I N L E I T U N G

Schon lange reicht der Gedanke der Schock- und Kollapsbekämpfung, der durch starken Blutverlust herbeigeführt wird, zurück. Nicht immer war jedoch entsprechendes Frischblut zur Hand, um den Kreislauf aufzufüllen, so daß man versuchen mußte, eine gut verträgliche Ersatzlösung zu finden. Viele Stoffe wurden zur Infusion benutzt, von der einfachen Kochsalzlösung über Gelatine, Gummi arabicum, Kristalloidlösung bis zum Trockenserum. Doch trotz mancher Erfolge durfte die Zahl der Mißerfolge nicht außer acht gelassen werden. Obwohl die Kreislaufwirkungen kurzfristig gebessert wurden, kam es recht häufig zu unerwünschten Nebenerscheinungen, wie Schüttelfrost und Fieber, Speicherungen in verschiedenen Organen oder nach der Infusion zu einer vermehrten, weit überschießenden Flüssigkeitsabnahme, die sich erst allmählich wieder einpendelte.

In meiner Arbeit versuche ich herauszufinden, ob das Knochenmark nach Gabe von P e r i s t o n noch voll funktionsfähig ist, oder ob durch die Speicherung, die nach hohen Dosen erfolgt, eine Funktionsminderung eintritt.

Um eine länger anhaltende Kreislauffüllung zu garantieren, suchte man nach einer körperfremden, kolloidalen Ersatzflüssigkeit. Dieses Mittel durfte nicht toxisch sein, sollte das gleiche Wasserbindungsvermögen, die gleiche Viskosität und denselben kolloidosmotischen Druck wie das Plasma aufweisen. Außerdem sollte das Mittel thermostabil, sterilisierbar und möglichst lange haltbar sein. Das zu wählende Kolloid mußte chemisch möglichst träge reagieren, andererseits aber doch im Organismus so gut angreifbar sein, daß die Eliminationszeit nicht länger als vier Wochen dauerte. Diese Erwartungen sahen HECHT und WEESE³² in dem Kollidon = P e r i s t o n erfüllt. Es handelt sich um ein Polymerisationsprodukt des Vinylpyrrolidons, das Polyvinylpyrrolidon (PVP).



Sein Molekulargewicht schwankt zwischen 5 000 - 100 000. Damit gewährleistet die untere Grenze eine eben noch ausreichende Größe, um den Durchtritt durch die Gefäßmembran zu verzögern. Die obere Grenze ist durch die Notwendigkeit gegeben, in möglichst geringer Konzentration noch einen ausreichenden Kolloiddruck zu entwickeln. Die Konzentration des Kolloids mußte so eingestellt werden, daß der Kolloiddruck den des Blutes ein wenig überstieg, damit eine Rückresorption von Flüssigkeiten und Salzen aus dem Gewebe, d.h. eine zusätzliche Kreislauffüllung möglich wurde. Die hämodynamischen Leistungen des Kollidon beruhen im wesentlichen auf seinem Wasserbindungsvermögen, der kapillardichtenden Wirkung und der ausreichend langen Verweildauer in der Blutbahn.

Ferner stellten BENNHOLD und SCHUBERT¹⁴ fest, daß das Kollidon geringgradig ionisiert ist, und daß es plasmaähnliche Eigenschaften analog dem Serumeiweiß hat. Es ist nicht nur fähig, die Transportfunktion zu übernehmen, indem es Farbstoffe im Serum bindet (z.B. Kongorot, Naphtholgelb, Pron-tosil, Bilirubin, Vitamin C), sondern kann auch solche Farbstoffe koppeln, die bereits im Gewebe abgelagert sind. Es zeigt damit entgiftende Eigenschaften, für die der Begriff "Serum- und Zellwäsche" (SCHUBERT⁶³) geprägt wurde. Ferner zeigt PVP als einziges synthetisches Produkt den embathischen Effekt, der bisher nur bei Eiweißstoffen beobachtet wurde. Man versteht darunter die Fähigkeit kolloidaler Stoffe, Farbstoffpartikel in noch kleinere Bruchstücke aufzuteilen und gebunden zu eliminieren. Daraus ergibt sich, daß P e r i s t o n nicht nur die Voraussetzungen eines

Blutersatzes erfüllt, sondern zusätzlich biologische Funktionen zu übernehmen fähig ist. Dennoch muß bedacht werden, daß es sich um ein synthetisches Polymerisat handelt, das im Körper keinen Um- oder Abbauvorgängen unterliegt, so daß nun die Frage der Ausscheidung und Speicherung diskutiert werden soll.

A u s s c h e i d u n g

Die Ausscheidung des PVP-Moleküls erfolgt fast ausschließlich über die Nieren. Chemisch ist eine Ausscheidung in anderen Organen nicht zu erfassen (AMMON und BRAUNSMIDT², AMMON und DEPNER³). WEESE⁷³ beschrieb jedoch Versuche mit markiertem PVP. Danach trat 24 Stunden nach der Infusion eine deutliche Ausscheidung durch die Galle auf, die aber schon nach drei Tagen auf Spuren abfiel und dann noch einige Tage anhielt. Auch im Magen und Darm wurden geringe Mengen ausgeschieden. RAVIN, SELIGMAN und FINE⁵⁵ fanden bei Menschen und Hunden ebenfalls eine Ausscheidung von markiertem P e r i s t o n im Stuhl von ungefähr 0,3 - 0,5 % der verabreichten Menge. Dieser Ausscheidungsweg kann quantitativ bei der Betrachtung vernachlässigt werden, so daß nur die renale Ausscheidung zur Diskussion steht.

Zunächst wurden verschiedene Versuche zum Nachweis einer Aufspaltung des Kollidon in vivo und in vitro unternommen. Das Stickstoffgleichgewicht mußte unter der Annahme, daß Kollidon einem teilweisen Abbau im Organismus unterliegt, zeigen, daß die Gesamt-N-Werte über den P e r i s t o n -N-Werten liegen. AMMON und BRAUNSMIDT² bewiesen aber ein absolutes Parallelgehen des Gesamtstickstoffwertes im Harn mit dem Kollidonwert, als Zeichen dafür, daß das Kollidon nicht in anderer Weise im Organismus des Hundes umgesetzt wird. Im Kot war ebenfalls keine Erhöhung des Stickstoffwertes nach den P e r i s t o n -Infusionen nachweisbar, womit bewiesen wurde, daß nicht auch stickstoffhaltige Spaltprodukte des Kollidon über die Galle ausgeschieden werden. Außerdem diskutierten AMMON und BRAUNSMIDT die Aufspaltung des Kollidonmoleküls durch hydrolytischen Angriff der CO-N-Bindung und der Bildung einer COOH-Gruppe und einer sekundären Aminosäure.

Dieser Nachweis einer fermentativen Aufspaltung mißlang jedoch.



WEESE* untersuchte die fermentative hydrolytische Spaltung des Pyrrolringes und konnte weder mit Pepsin noch mit Pankreatin oder Extrakten aus der Darmschleimhaut und Leber den Nachweis einer Aufspaltung der CO-N-Gruppe erbringen. Da das Kollidon in chemisch unverändertem Zustand im Harn erscheint, unterliegt es also keinem fermentativen Abbau im Intermediärstoffwechsel.

Eine quantitative PVP-Bestimmung im Harn und im Blut wurde 1944 von ZIPF⁷⁸ veröffentlicht. Die Grundlage dieser Methode bildet die Ausfällung des Periston aus eiweißfreier und schwefelsaurer Lösung. Der PVP-Gehalt wird errechnet aus dem Stickstoffgehalt, der nach dem Mikro-Kjeldahl-Verfahren bestimmt wird. Diese Methode erlaubt, absolute Kollidonenmengen von 1 mg noch hinreichend genau zu bestimmen. AMMON und NÜBLING⁶ wiesen später darauf hin, daß eine deutliche Abhängigkeit der Fällbarkeit der Polyvinylpyrrolidone verschiedener Kettenlänge von der Trichloressigsäurekonzentration besteht. Nach ihrer Meinung können deshalb die kleinemolekularen Anteile im Blut und Harn durch die Methode von ZIPF nicht mehr quantitativ erfaßt werden. Sie empfahlen für die PVP-Bestimmung im Serum Enteiweißung mit 0,3 %iger Uranyl-acetat-Lösung und im Urin eine Vorbehandlung mit Äthylalkohol.

Die Angaben über die Ausscheidung des Polyvinylpyrrolidon zeigt eine recht unterschiedliche Schwankungsbreite, die demnach auf folgende Faktoren zurückgeführt wird:

* WEESE: persönliche Mitteilung an Herrn Prof. Ammon, September 1944. Entnommen aus dem Artikel von AMMON und BRAUNSCHMIDT³.

Die Zusammensetzung des P e r i s t o n , die Nachweismethoden und den Funktionszustand der Ausscheidungsorgane.

Nach AMMON und DEPNER³ beginnt die Ausscheidung des P e r i s t o n bereits eine Stunde nach der Applikation und dauert 10 bis 14 Tage. Dabei besteht eine bestimmte Abhängigkeit zwischen Ausscheidung und dem Molekulargewicht des PVP, insofern als niedermolekulares Kollidon in einem höheren Prozentsatz im Urin nachweisbar wird als hochmolekulares. AMMON und BRAUNSMIDT² geben für das therapieübliche P e r i s t o n eine Ausscheidungsmenge von 45 bis 58 % innerhalb von fünf bis acht Tagen an, wobei die maximale Menge schon am ersten Tag im Harn erscheint.

Die Ausscheidung erfolgt in zwei Phasen (AMMON und DEPNER³). Der Hauptanteil verläßt den Organismus innerhalb von 24 Stunden, während ein restlicher Teil langsam, aber doch nachweisbar, zur Ausscheidung gelangt. Hierfür geben die Verfasser folgende Erklärung: Um das im Blut zirkulierende PVP rivalisieren Niere und Reticulo-endotheliales System. Dabei reißt die Niere eher niedermolekulares PVP an sich (1.Phase), während das RES ganz im Sinne seiner Funktion, eine stärkere Tendenz für hochmolekulares PVP hat. So erklärt sich der Umstand, daß bei prinzipiell fast gleicher Nierengängigkeit der Typen 12 600 und 37 000, das PVP 12 600 rascher von den Nieren eliminiert wird, während das hochmolekulare PVP 37000 in höherem Maße vom Reticulo-endothelialen System zurückgehalten wird. Durch Zerfall von Reticulumzellen gelangt PVP wieder in die Blutbahn und zur Ausscheidung. Dieses Gleichgewicht zwischen Urin, Blut und Gewebe kennzeichnet die 2.Phase. Es werden also niedermolekulare Anteile zuerst ausgeschieden, während hochmolekulares Kollidon in geringer Menge über Wochen folgt.

Durch Untersuchungen des Eiweißstoffwechsels ist bekannt, daß die gesunden Nieren Eiweißmoleküle nicht ausscheiden, daß also für Makromoleküle eine Nierenschwelle anzunehmen ist, die bei einem Molekulargewicht von etwa 68 000 liegt. P e r i s t o n -Moleküle dagegen können bis zu einem Molekulargewicht von 100 000 ausgeschieden werden. Nach Untersuchungen von SCHOLTAN^{61,62} erklärt sich dieses Ver-

halten nicht nur durch die Molekülgröße des PVP, sondern auch durch seine Form. Die genuinen Eiweißkörper haben eine bestimmte kugelige oder längsovale Struktur, die eine Berechnung der "Siebung" des Glomerulusfilters gestatten. Dagegen liegt im PVP ein Fadenmolekül vor, das in wässriger Lösung alle Gestalten zwischen der langgestreckten Form und dem kugeligen Knäuel annehmen kann. Dadurch ist zu erklären, daß die Nierenschwelle für PVP höher liegen kann, als für die in der Molekülgestalt unveränderlichen Eiweißkörper. HECHT und SCHOLTAN³¹ bewiesen an Kaninchenversuchen, daß PVP mit einem Molekulargewicht von 150 000 noch den Glomerulusfilter passieren kann. RAVIN, SELIGMAN und FINE⁵⁵ markierten PVP mit ¹³¹Jod und bestimmten durch Isotopenuntersuchungen die Verweildauer im Kreislauf und die Ausscheidung durch die Nieren. Sie benutzten verschiedene PVP-Fraktionen und konnten die Ausscheidung des P e r i s t o n in Abhängigkeit zur Molekülgröße deutlich darstellen. Diese zeigte ein proportionales Verhalten, indem die niedermolekularen Anteile schneller und vollständiger ausgeschieden wurden als die hochmolekularen Fraktionen.

Eine weitere Untersuchung der Ausscheidung erbrachten HECHT und SCHOLTAN³¹, indem sie die Clearance-Werte für die verschiedenen Molekülgrößen aus der Konzentration und der Molekulargewichtsverteilung des im Blut enthaltenen und im Harn ausgeschiedenen PVP berechneten. Dieser Wert ist keine Konstante, sondern eine von der Zeit abhängige Größe, der von anfänglich höheren Werten rasch auf niedrigere abfällt. Das heißt, daß die Harnausscheidung von PVP schneller zurückgeht, als nach dem Absinken des PVP-Plasmaspiegels zu erwarten wäre. Diese Besonderheit erklärt sich nicht durch die Rückresorption, sondern durch die Bindung der PVP-Moleküle an Eiweißkörper und die dadurch gestörte freie Filtrierbarkeit. Der Nachweis wurde von SCHOLTAN⁶² durch Elektrophoreseversuche erbracht. Die gleichen Autoren gaben auf Grund von Untersuchungen an, daß 4 %iges P e r i s t o n mit einem mittleren Molekulargewicht von 25 000 beim Menschen innerhalb 24 Stunden nach der Infusion zu 70-75 % ausgeschieden wird, wobei die Moleküle, die kleiner als 30 000 sind, schnell den Nierenfilter passieren, während die größeren Moleküle nur

langsam eliminiert werden. Für die Halbwertszeit, mit der die Elimination aus dem Blut erfolgt, wurde eine Zeit von 8,1 bis 9,4 Tagen errechnet. Die maximale Ausscheidung beträgt nach 14 Tagen 80-85 %.

Am Ende der Betrachtung bleibt noch zu erwähnen, wie PVP von nierenkranken Patienten ausgeschieden wird. Hierüber berichten JAHNKE, SCHOLTAN und LINS⁴¹. Die Kollidon-Ausscheidung ist bei Kranken mit nephrotischem Syndrom verzögert. Dieser Befund war am deutlichsten in den ersten Stunden und Tagen nach der Infusion. Bei genügend langer Beobachtungszeit glichen sich die ausgeschiedenen PVP-Mengen denjenigen, die bei Normalpersonen gefunden worden waren, jedoch weitgehend an. Die Ausscheidung betraf alle Molekülgrößen bis 80 000 und trat mit zunehmendem Molekulargewicht immer deutlicher in Erscheinung. Selbst bei proteinurischen Patienten konnte eine Bevorzugung der höhermolekularen Anteile nicht festgestellt werden. Die Clearance-Untersuchungen zeigten, daß die Werte bei nierenkranken Patienten in noch stärkerem Maße als bei nierengesunden Probanden von der Zeit abhängig waren. Dieses Verhalten wurde auf die Porenweite der Glomerulusmembran zurückgeführt, die deutlich verengt war und selbst bei Patienten mit Proteinurie nicht vergrößert zu sein schien.

Aus der bisherigen Darstellung geht hervor, daß P e r i - s t o n hauptsächlich durch die Nieren ausgeschieden wird. Die Ausscheidung wiederum ist abhängig von der Größe der Moleküle. Die niedermolekularen Anteile werden vollständig durch die Nieren eliminiert, bei den hochmolekularen Fraktionen aber zeigt sich ein Defizit zwischen der infundierten und der im Urin ausgeschiedenen Menge. So drängt sich die Frage auf, was mit dem im Körper zurückgehaltenen Kollidon geschieht. Die im Urin ausgeschiedenen Anteile sind chemisch immer unverändert gefunden worden, so daß ein Abbau im Organismus ausgeschlossen werden konnte. So müßte zu erwarten sein, daß Reste des P e r i s t o n , die nicht ausgeschieden werden, in unveränderter Form im Körper gefunden werden.

S p e i c h e r u n g

Zunächst waren keine derartigen Ablagerungen festzustellen. HECHT und WEESE³² untersuchten Kaninchen, Katzen und Hunde, die eine Stunde bis fünfzehn Wochen nach P e r i s t o n - Gabe getötet wurden. In keinem Organ (Leber, Milz, Nebennierenrinde, Herz, Lunge, Muskel) wurde eine durch P e r i s t o n hervorgerufene Schädigung gefunden. Ebenso konnten KORTH und HEINLEIN⁴⁶ an neun Hunden keine Speicherungen, Gewebsreaktionen oder Organveränderungen nachweisen.

Die nächsten tierexperimentellen Untersuchungen wurden von RIEDEL und ZIPP⁵⁷ 1944 unternommen. Sie fertigten Nativpräparate und Hämatoxilin-Eosin gefärbte Schnitte bis 25 Stunden nach der Infusion an. Dabei konnten sie keine Ablagerungen körperfremder Substanzen nachweisen. Die einzige Auffälligkeit war eine deutliche bis starke Vergrößerung der Kupfferschen Sternzellen in der Leber. Diese Reaktion des Reticuloendothels wurde mit der Speicherung des P e r i s t o n -Moleküls in Zusammenhang gebracht. Damit ergab sich für PVP ein möglicherweise gleiches Verhalten im Organismus wie für die bisher benutzten Kolloide (Gummi, Stärke), bei deren Anwendung ebenfalls eine Speicherung im Reticulo-endothelialen System beobachtet wurde.

Daraufhin führte man zahlreiche Tierversuche durch, um im Körper abgelagertes PVP nachzuweisen. Dabei kam BARGMANN^{8,9} zu folgenden Ergebnissen: Eine Gruppe Ratten bekam täglich eine Menge von 700 mg PVP/kg Körpergewicht, fünf Tage lang. Die zweite Gruppe erhielt über fünf Wochen jeden zweiten Tag 350 mg PVP/kg Körpergewicht. Die Milzen aller Versuchstiere zeichneten sich durch eine je nach Größe der P e r i s t o n Gaben schwankende Vakuolisierung und Aufblähung der Reticulumzellen der roten Pulpa aus. Mit steigender Dosierung schritt die Vakuolenbildung von der Organperipherie in die tieferen Milzbezirke hinein fort. Zwischen kleinvakuolären Zellen und Elementen, die im Typ den Schaumzellen der Speicherkrankheiten entsprachen, gab es alle möglichen fließenden Übergänge. Gelegentlich fand BARGMANN Zeichen der Degeneration des Zellkernes, besonders in jenen Elementen,

die sich zu großen blasigen Gebilden entwickelt hatten. In der Niere, Lunge und Schilddrüse konnten keine P e r i - s t o n -Speicherungen beobachtet werden. Dagegen wurden in der Leber ebenfalls geschwollene Sternzellen gesehen. BARGMANN nahm an, daß die Vakuolen der Reticulumzellen PVP enthielten, dessen histochemischer Nachweis ihm aber nicht gelang. AMMON und MÜLLER⁵ verabreichten Kaninchen über Wochen und Monate große Mengen P e r i s t o n . Bei der anschließenden Sektion fanden sie in der Milz wabige Strukturveränderungen, die den Schaumzellen ähnelten, und eine Häufung von großen mehrkernigen Zellelementen (Riesenzellen). Die Fett- und Amyloidreaktion verlief negativ. In der Leber fanden sich Veränderungen der Kapillärwände, in Form von stark geschwollenen Endothelzellen. Die erweiterten und von geronnenen Massen ausgefüllten Lichtungen gaben keine Fibrinreaktion. Auch das Knochenmark war von der Umwandlung großer Bezirke in homogene Gerinnungsmassen ergriffen und zeigte nur noch teilweise Einschlüsse von Knochenmarkszellen. Diese Veränderungen fanden sich auch noch nach mehreren Monaten. Ob es sich bei den schaumzelligen Strukturen um Gerinnungsfiguren oder um abgelagertes Kollidon selbst handelte, konnten AMMON und MÜLLER⁵ noch nicht entscheiden. Im Fettgewebe waren Ablagerungen im Endothel der Kapillaren zu sehen. Manche Zeichen sprachen auch für eine Speicherung in den Bindegewebszellen. Bei Überdosierung im chronischen Versuch sahen BARFUSS und EICHLER⁷ bei Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen in Milz und Leber große blasige Zellen mit gespeichertem Kolloid und blasige Kupffersche Sternzellen, bei denen neben dem kleinen Kern und dem zarten, stark flüssigkeitsdurchtränkten Protoplasma sich optisch völlig leere Vakuolen befanden. Stellenweise hatte man den Eindruck, daß auch Leberzellen von diesem Prozeß nicht verschont waren, vielleicht als Zeichen einer versuchten Ausscheidung, wenn auch der größte Teil im Urin nachweisbar ist.

FRESEN und WEESE²⁴ erklärten diese unterschiedlichen Befunde durch den Mengen-Zeitfaktor. Während im akuten Versuch, also bei nur eintägigem Intervall zwischen P e r i s t o n -Gabe (Kollidon = 50 000) und Untersuchung, nur in den Reaktions-

zentren der Milz eine vakuolige Blähung der Reticulumzellen zu beobachten war, trat bei größerer Dosierung und längerem Intervall eine zunehmende reaktionslose Speicherung in der Reihenfolge Milz, Lymphknoten, Sternzellen der Leber und Knochenmark unter Ausschluß des gewöhnlich strukturierten Endothels auf. Die histiocytäre Speicherung hing von besonderen Permeabilitätsverhältnissen in bestimmten Kapillarbereichen ab, durch welche die Hypophyse und die Rinden-Markgrenze der Nebenniere besonders beteiligt erschienen. Bei übermaximaler Dosierung (Kollidon = 400 000) trat schon in geringer Menge eine intensive Speicherung typischer Lokalisation ein, die sich mit der durch die Molekülgröße bedingten stark verzögerten Ausscheidung erklärte. Allgemein war das Maximum der Speicherung nach zwei bis drei Monaten erreicht, dem eine stark verzögerte reaktionslose, regressive Phase unter dem Bilde einer degenerativen Atrophie mit Verkleinerung der Speicherzellen folgte. Selbst in langfristigen Versuchen konnten keine irreversiblen Organ- oder Zellveränderungen erfaßt werden. Auch BRASS¹⁸ konnte in seinen Versuchen an Kaninchen eine progressive und eine regressive Phase der PVP-Speicherung an der einzelnen Speicherzelle unterscheiden. Er fand niemals, auch nicht in Konglomeraten, Organisationsprozesse. Die regressive Phase endigt unter fortschreitender Atrophie mit dem langsamen Verlöschen der Speicherzelle ohne Hinterlassung von Narben oder Dauerschäden. Der Grad der Ablagerung hängt nicht nur vom Mengen-Zeit-Faktor ab, sondern wesentlich von der Teilchengröße des angewandten PVP. Bei Verwendung des handelsüblichen *P e r i s t o n* bedarf es zur Erzielung nennenswerter Stapelungen der Zufuhr sehr großer Mengen.

BARNER¹⁰ verfolgte die Ablagerungen des Kollidon verschiedener Molekülgröße im Organismus von Kaninchen unter Verwendung gekoppelten Eisens als Indikator. Auch er beschrieb Speicherungen hauptsächlich in den Organen des Reticuloendothelialen Systems (Leber, Milz und Knochenmark) in Abhängigkeit von Menge, Zeit und Molekulargewicht. Ebenso konnte bewiesen werden, daß frei injiziertes Eisen von Kollidon genau wie sonst von den Globulinen an das RES und die Leberzellen transportiert wurde.

RAVIN, SELIGMAN und FINE⁵⁵ bestimmten die Retention von PVP im Gewebe durch Markierung der PVP-Moleküle mit ¹³¹Jod. Dabei konnten sie bei Ratten eine deutliche Radioaktivität, besonders in Leber und Milz feststellen. Gaben von verschiedenen PVP-Fractionen zeigten deutliche Unterschiede, in dem Sinne, daß niedermolekulares PVP geringer gespeichert wurde als hochmolekulare, nicht therapeutische Fractionen. AMMON und DEPNER³ betonten ganz besonders die Abhängigkeit der P e r i s t o n -Speicherung von der Molekülgröße. Bei dreimaliger Gabe von 0,5 g/kg Körpergewicht Kollidon 12 600 zeigten Kaninchen und Mäuse vakuolige Blähungen der Kupfferschen Sternzellen der Leber und in den Reticulumzellen der Milz. Diese Veränderungen waren nach zwei Monaten fast verschwunden. Schon stärkere Befunde konnten bei PVP 37 000 erhoben werden, die auch länger nachzuweisen waren. Erst bei PVP 500 000 kam es zu starken, wabigschaumigen Ablagerungen in fast allen Organen, die nach einer Zeit von acht Monaten noch nicht abgenommen hatten. Außerdem beschrieben AMMON und DEPNER³ noch zwei Besonderheiten: Unmittelbar nach der Verabreichung von PVP wurde ein Untergang von vereinzelt Leberparenchymzellen gefunden, die sie als gesteigerte Zellmauserung deuteten. Nach sehr hohen Dosen, die in kurzen Abständen gegeben wurden, kam es weiterhin zu hyalinen Ablagerungen in der Leber, die in der Basalmembran der Lebergefäße begann. In Extremfällen erinnerte das histologische Bild an eine Amyloidose.

HECKNER und GEHLMANN³³ erfaßten Speichervorgänge in den Reticulumzellen der Kaninchenmilz mit Hilfe der phasenoptischen Cytoanalyse wesentlich früher als im einfachen Schnittpräparat. Bei dieser Versuchsmethode bot sich ein streng spezifisches Bild. Die Speicherzellen enthielten transparentes, kugelförmiges Material, wobei die Größe der einzelnen Kugeln nur unerhebliche Schwankungen zeigte. Ganz selten fanden sich besonders große PVP-Kugeln, die jedoch unabhängig von der Molekülgröße des injizierten PVP auftraten. Da sich die Mitochondrien in den vollbeladenen Speicherzellen nicht mehr nachweisen ließen, wurde in Übereinstimmung mit TRAENCKNER⁶⁸ angenommen, daß sich die Speicherung in

diesen Zellorganellen abspielte. Nach Aufnahme des PVP schwollen sie zu den beschriebenen kugelförmigen Gebilden an und veranlaßten damit, durch eine aktive Funktionsäußerung, die Prägung des spezifischen Speicherbildes.

Erst 1958/59 gelang AMMON und MOHN⁴ der fluoreszenzmikroskopische Nachweis von Kollidon. Bei den bisherigen Färb- und Konservierungsmethoden wurde PVP aus den Zellen herausgelöst und damit nur indirekt nachweisbar. Mit Hilfe einer 40 %igen Ammoniumsulfatlösung und anschließender Färbung mit Eosin gelang es, PVP in nativen Gefrierschnitten festzuhalten und im langwelligen UV-Licht mit Sicherheit als dunkel- bis hellgrüne Grundfluoreszenz vom Zelleiweiß zu unterscheiden. Mit dieser Methode konnten alle bisherigen Befunde über die Kollidon-Speicherung im wesentlichen bestätigt werden. Die Geschwindigkeit der Aufnahme in das Reticulo-endotheliale System konnte untersucht werden, wenn auch keine genauen Zeiteinheiten bis zum Auftreten sichtbarer Veränderungen veranschlagt werden konnten. Diese ist, wie FRESEN²⁴ schon erkannte, abhängig vom Mengen-Zeit-Faktor und der Größe der Moleküle.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß es sich bei der Aufnahme der PVP-Moleküle im RES zunächst um einen physiologischen Vorgang handelt, der reversibel ist. Erst bei Anwendung hoher Kollidon-Fractionen gibt es langanhaltende Speichervorgänge. Außer den beschriebenen Ablagerungen im Reticulo-endothelialen System können sich Parenchymschäden ähnlich einer Amyloidose ausbilden. Die Speicherung kann zu einer echten Fremdkörperreaktion wie Schaumzellen- und Riesenzellbildung führen. Jedoch ist eine bindegewebige oder fibröse Organisation zur Abriegelung eines schädlichen Vorganges nicht beobachtet worden.

U n t e r s u c h u n g e n a m M e n s c h e n

Nach diesen tierexperimentellen Untersuchungen wurde auch beim Menschen nach PVP-Speicherungen gefahndet. 1944 suchten AMMON und MÜLLER⁵ bei Säuglingen, die bis 735 ml P e r i - s t o n erhalten hatten, nach gleichen histologischen

Bildern, wie sie ihnen bei den Tierversuchen begegnet waren. Der Nachweis gelang ihnen nicht. Erst in der Folgezeit berichteten Arbeiten von BRASS¹⁸, SCHOEN⁶⁰ und JECKELN⁴² über organische Veränderungen bei Säuglingen nach P e r i - s t o n - Gaben. Die von SCHOEN¹⁰ untersuchten Säuglinge bekamen relativ hohe Dosen (470 ml in vier Tagen, 660 ml in zehn Tagen, 80 ml an einem Tag). Hier fanden sich besonders früh einsetzende Reaktionen der Kupfferschen Sternzellen, die schaumig-wabige Strukturen aufwiesen und echte Speicherungen, die in Leber, Milz, Lymphknoten und Lunge nachgewiesen werden konnten. Ferner bildeten sich an den Ablagerungsstätten des P e r i s t o n Reaktionen des ortsständigen Mesenchyms aus mit der Tendenz, die gespeicherten Massen wieder abzubauen. Echte Parenchymschäden der Organe als Folgen der P e r i s t o n - Zufuhr wurden nicht gefunden. Auch BRASS¹⁸ berichtete über einen Säugling, der in 46 Tagen 2 300 ml P e r i s t o n erhielt und zehn Tage nach der letzten Infusion an einer Septicopyämie verstarb. Die histologischen Untersuchungen der Leber und Milz ergaben ähnliche Ergebnisse, wie sie von SCHOEN⁶⁰ mitgeteilt wurden. Hinzu kamen die Entdeckungen von JECKELN⁴², der den Zeitabstand zwischen den Injektionen für den Grad der Speicherung verantwortlich machte. Bei Säuglingen ist eine Menge von 0,5 g/kg Körpergewicht schon ausreichend, um Veränderungen im RES hervorzurufen. Da keine Nierenschäden gefunden wurden, führte er die starke Speicherung auf eine besonders große Speicherfreudigkeit der hierzu befähigten Zellen zurück. Dazu kommt eine größere Kapillarpermeabilität, wodurch der Abstrom des Kollidon ins Gewebe begünstigt wird. Außerdem sollen Fremdstoffablagerungen in entzündlichen Gebieten durch den veränderten Stoffwechsel besonders reichlich erfolgen.

Von HÜSSELMANN⁴⁰ wurden 1952 erstmalig Ablagerungen von FVP beim Erwachsenen beschrieben, die bei einer Dosierung von 500 - 1500 ml frühestens 18 Tage nach der Infusion im "RES im weiteren Sinne" (Aschoff) auftraten. Die Einschlüsse waren vorwiegend intracellulär, selten extracellulär zu finden. Eine besondere Neigung zu Speicherungen bestand in frisch geschädigten Geweben, sowie in Granulations-, Schwielen- und Narbengewebe. Hier erfolgte entweder eine Fremdkörper-

reaktion mit Einschluß des PVP in Riesenzellen oder Phagocytose durch Histiocyten, die wiederum zu Riesenzellbildungen und komplexartigen Zusammenballungen führten. Diese Ablagerungen ließen sich bis zu zwei Jahren nach der Infusion verfolgen, wenn sich auch eine gewisse regressive Veränderung der Speicherzellen zeigte. Reaktive Gewebsveränderungen fand HÜSSELMANN⁴⁰ nur ganz selten in Form von kleinzelligen, lymphocytären Infiltraten in der Umgebung der Ablagerung. Die älteren Speicherzellen schienen in kleinste Tröpfchen zu zerfallen, um auf diese Weise abtransportiert zu werden. Da sie auch in der Leber gefunden wurden, konnte eine späte Ausscheidung durch die Galle nicht von der Hand gewiesen werden. Weitere Untersuchungen am Menschen liegen von GALL, ALTMEYER, SCHIFF, HAMILTON, BRAUNSTEIN, GIUSEFFI und FREIMANN²⁶ vor. Sie gaben 22 Patienten je eine Infusion von 1 000 ml Periston (etwa 0,5 g/kg) und machten vor der Infusion und danach in Abständen von eineinhalb bis dreizehn Monaten Leberbiopsien. Selten vor drei Monaten, aber regelmäßig nach sechs Monaten, fanden sich in der Leber kugelige Ablagerungen vornehmlich in den Kupfferschen Sternzellen, aber auch größere Mengen, die frei in den Sinusoiden lagen und von einem leichten Exsudat umgeben waren. Bei einem Patienten, der sechs Monate nach der Infusion starb, fand man bei der Sektion außer den Leberveränderungen auch Ablagerungen in Milz und Knochenmark.

Diese Untersuchungsbefunde werden von KORTH und HEINLEIN⁴⁶, BERNHARD, GRUBIN, ILSAMI, HAKIM, BRÜNING und KNAUF¹⁵ widerlegt. Sie konnten keine PVP-Speicherungen im RES nachweisen. Wahrscheinlich liegt der Grund dieser unterschiedlichen Ergebnisse im Zeitfaktor, denn die Patienten, bei denen keine Ablagerungen gefunden wurden, starben an ihrer Grundkrankheit schon Stunden oder wenige Tage nach Peristongabe. Die Latenzzeit bis zum histologischen Nachweis von PVP erklärt HÜSSELMANN⁴⁰ durch die Kollidon-Eiweißadsorption in den Zellen im Sinne von Coacervatbildungen. Dieses Coacervat in der Speicherzelle ist flüssig und labil und wird bei Fixation und Färbung leicht herausgelöst. Erst nach Denaturierung des Plasmaeiweißes und Erstarrung des Coacervates,

ein Vorgang, der mehrere Wochen dauern kann, soll sich das geronnene Produkt in den Speicherzellen anfärben.

Während im histologischen Bild verschiedene Gewebsveränderungen zu sehen sind, ist das Bild nach der Fluoreszenzmethode von HECKNER und GEHLMANN³³ ein streng spezifisches. Für das therapeutische P e r i s t o n kann also eine vorübergehende Speicherung angenommen werden. Nun bleibt zu prüfen, ob irgendwelche schädlichen Folgen durch die Ablagerungen von PVP im RES entstehen können. Morphologische Schäden bei histologischen Untersuchungen zeigten sich nicht. Es fragt sich, ob die Funktion des RES durch die PVP-Ablagerung beeinträchtigt wird. Nach einmaliger Gabe, vermehrt nach wiederholter Zufuhr von P e r i s t o n , konnten BARFUSS und EICHLER⁷ eine Blockade des Reticulo-endothelialen Systems beweisen, indem Kongorot langsamer aus dem Blut verschwindet. Fünfzig Stunden nach einer hohen Dosis ist der größte Teil der Funktion wiederhergestellt, entsprechend der Zeit, die P e r i s t o n im Körper bleibt. Nach häufig wiederholter Zufuhr zieht sich die Rückkehr zur Norm mehrere Wochen hin. Bemerkenswert ist, daß trotz der verzögerten Farbstoffaufnahme selbst bei stärkster PVP-Speicherung keine Verzögerung in der Phagocytose injizierter Staphylokokken auftritt. FRIMMER²⁵ arbeitete einen RES-Clearance-Test aus. Er injizierte ³²P markiertes Kalium-Natrium-Polymetaphosphat und bestimmte mit dem Geiger-Müller-Zählrohr die Aktivitätszunahme in der Leber, die analog der Konzentrationsabnahme im Blut erfolgte. Wurde das RES mit Tusche blockiert, so kam es zu einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit von ³²P markiertem Kalium-Natrium-Polymetaphosphat. Bei der Anwendung von P e r i s t o n zeigte sich nur eine geringfügige Blockade des Reticulo-endothelialen Systems, die vergleichsweise kaum über die auch bei einer Bluttransfusion beobachtete Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit hinausgeht, aber deutlich unter den Werten für artfremdes Eiweiß liegt. Auch WEIKEL und LUSKY⁷⁴ führten Versuche mit radioaktiven Stoffen durch und fanden nach mäßigem P e r i s t o n -Angebot eine verminderte Ablagerung der Testsubstanz.

SCHALLOCK⁵⁹ betont, daß eine Blockade des RES gar nicht möglich ist. Mit der Phagocytose gehen Proliferationen der Reticulumzellen einher, wobei das eine Zellteilungsprodukt speichert, das andere aber als inaktive Reticulumzelle erhalten bleibt. Dadurch wird die Konstanz der Zellen gewahrt. HECKNER und GEHLMANN³³ bestätigen an Hand ihrer phasenoptischen Untersuchungen, daß trotz voller Beladung mit PVP die Zellen noch Tuschepartikel aufnehmen konnten. Auch Sensibilisierungsversuche an Kaninchen (FRESEN und WEESE²⁴) und Untersuchungen über die Toxikologie (HECHT und WEESE³²) sprachen gegen eine temporäre Blockade des RES nach Periston-Anwendung.

Einer gesonderten Besprechung bedürfen die Veränderungen an den Nieren, da durch sie der größte Teil des Kollidon ausgeschieden wird. Schon 1943 teilten HECHT und WEESE³² mit, daß 20 % der mit PVP behandelten Tiere eine flüchtige Albuminurie zeigten. Bei den weiteren Untersuchungen schenkten BARNER¹⁰, BRASS¹⁸, FRESEN und WEESE²⁴, TRAENCKNER^{67,68} und WRAGE⁷⁶ den Nierenveränderungen besondere Beachtung. Während eine Speicherung z.B. in der Milz erst nach längerem Intervall auftrat, zeigten sich bei akuter PVP-Belastung bereits nach drei bis acht Stunden Nierenveränderungen. FRESEN und WEESE²⁴ fanden Zylinder, die aus Eiweiß und PVP bestanden. Die Nierenveränderungen bildeten sich allerdings zurück, die speichernden Hauptstückzellen schrumpften, wobei der Kern eine immer unschärfer werdende Begrenzung zeigte. Hier sieht man ebenfalls die regressive Phase der Speicherung unter dem Bilde der degenerativen Atrophie. BRASS¹⁸ beschreibt die renale Kollidonausscheidung als eine Speicherungsnephrose. Dabei traten an den Glomeruli Veränderungen auf, die mit der Kimmelstiel-Wilsonschen Glomerulosklerose Ähnlichkeit hatte. Atrophie von Nephronen war die Folge dieser Ausscheidung. TRAENCKNER^{67,68} fand bei seinen Versuchen Veränderungen im Tubulusabschnitt als akutes Speicherungsphänomen. Diese im Tierversuch beschriebene blasige Umwandlung der Tubulusepithelien fand er auch beim Menschen, bisweilen schon nach Verabreichung von 500 ml Periston. Bei größeren Dosen dehnte sich diese Umwandlung bis in die tieferen Abschnitte der Hauptstücke aus. Für die Tubulus-

veränderungen machte TRAENCKNER neben der Rückresorption einfache physikalische Vorgänge verantwortlich, zumal blasige Schwellungen der Epithelien auch in den Sammelröhrchen und im Interstitium schon sehr früh ausgeprägt zu sehen waren. Dabei wurde P e r i s t o n wie bei der schon bekannten Gelatine-Nephrose ebenfalls in den Mitochondrien der Nierentubuli gespeichert und die vakuolige bis blasige Veränderung des Hauptstückepithels als Ausdruck einer erhöhten Schwellung der Mitochondrien angesehen. Den Einfluß des P e r i s t o n auf krankhaft verändertes Nierengewebe prüften BARNER, DIECKHOFF und MÖRSCHER¹¹, indem sie bei Kaninchen eine Masugi-Nephritis erzeugten. Ein Teil der Tiere stand dabei unter ständiger Behandlung mit Kollidon, während eine andere Gruppe erst nach ausgelöster Nephritis mit P e r i s t o n behandelt wurde. Die Auslösung einer Nephritis wurde durch eine bereits laufende Behandlung nicht beeinflußt, und eine bereits ausgelöste Nephritis konnte nicht durch die Behandlung mit PVP geheilt werden. Während eine einmalige PVP-Belastung beim Nephrotiker eine normale Ausscheidung zeigt (JÄHNKE u.a.⁴¹), begünstigt erst eine mehrmalige PVP-Gabe die Entstehung einer Speicherungs-nephrose (TRAENCKNER^{67,68}), die über Zylinderbildung aus PVP und Eiweiß in den Harnkanälchen zur Hydronephrose führen kann (BARNER u.a.¹¹).

Schließlich wurde versucht, eventuelle Organschäden durch veränderte Laborbefunde nachzuweisen. BARFUSS und EICHLER⁷ fanden im Tierversuch trotz nachgewiesener Kollidonspeicherung nach Belastung mit Phenylbrenztraubensäure keine Anzeichen einer gestörten Funktion. Da Bilirubin im wesentlichen vom Reticuloendothel gebildet wird, bestimmte man den Bilirubingehalt des Blutplasmas. Dieser erwies sich als normal bis leicht erniedrigt.

STENGER und MÜLLER⁶⁴ untersuchten 48 Kinder nach drei bis sechs Jahren, die im Alter von 0 - 6 Monaten P e r i s t o n erhalten hatten. Es wurden eingehende Leber- und Nierenfunktionsproben durchgeführt (Serum-Eiweiß-Fractionen, Bilirubin im Serum, Weltmannsches Koagulationsband, Blutbild, Gallenfarbstoffe im Urin, Rest-N), wobei klinisch keine faß-

baren Veränderungen festgestellt werden konnten. Ebenso fanden BERNHARD und Mitarbeiter¹⁵ bei laufenden Nachuntersuchungen von 129 Patienten, die mit P e r i s t o n behandelt worden waren, keine darstellbaren Schäden.

Zusammenfassend läßt sich zur Kollidon-Speicherung folgendes sagen: P e r i s t o n führt infolge der Ausscheidung durch die Nieren zu einer raschen, aber flüchtigen Schwellung der Tubulusepithelien (akutes Speicherungsphänomen). Nach einer Latenzzeit von mehreren Tagen bis drei Wochen werden PVP-Ablagerungen in den Zellen des RES beobachtet, die nach Wochen bis Monaten einer degenerativen Atrophie unterliegen. Eine über Jahre nachweisbare PVP-Speicherung tritt nur bei Verwendung nicht therapieüblichen, hochmolekularen Fraktionen oder bei P e r i s t o n -Überdosierung auf. Selbst bei massiven Speicherungen lassen sich nur geringe morphologische aber keine funktionellen Schäden nachweisen. Eine RES-Blockade tritt nur vorübergehend auf. Organschäden sind mit Labormethoden nicht zu erfassen.

B

F R A G E S T E L L U N G

Das Literaturstudium ergibt, daß nach extrem hohen P e r i - s t o n -Injektionen gewisse morphologische Veränderungen besonders in RES, wie z.B. die Schaumzellenbildung, entstehen können. Diese sind dosis- und zeitabhängig, wobei aber bisher funktionelle Störungen im Sinne einer Totalblockade oder einer nachhaltigen Schädigung nicht nachgewiesen werden konnten. Es erhebt sich hier die Frage, ob nicht doch die Phagocytosefähigkeit eines mit PVP belasteten Organismus vorübergehend vermindert ist. Trifft dieses zu, so spielt die leukocytaire Abwehr in dieser Zeit eine besondere Rolle. Es liegt daher nahe, die Funktion des Knochenmarkes auf Reize hin, Leukocyten auszuschütten, zu prüfen, zumal dieser Mechanismus auf ein glattes Zusammenspiel von Leber, Knochenmark, sowie intaktem RES angewiesen ist.

Anschließend sollen die Ergebnisse der P e r i s t o n -Belastung mit anderen Substanzen verglichen werden. Zunächst galt es, die Unterschiede zwischen PVP und dem Humanalbumin S e r e t i n , das als Fremdeiweiß bei Ratten wirkt, zu testen. Als Vorversuche wurden diesen die Knochenmarksfunktionsprüfung nach physiol. Kochsalzlösung, in Form einer großen Flüssigkeitszufuhr und Tusche, als bekannter RES-Blocker, gegenübergestellt. Im einzelnen erheben sich für die erwähnten Substanzen zwei Fragen:

1. Wie verhalten sich die Leukocyten im peripheren Blut nach Injektion der genannten Flüssigkeiten?
2. Wie reagiert das Knochenmark nach den Injektionen und einem zusätzlichen spezifischen Reiz durch das Fiebermittel Pyrifor?

C

M E T H O D I K

Für meine Arbeit habe ich 206 Ratten verwandt. Davon entfielen auf die einzelnen Versuche:

1. 40 Tiere für physiologische Kochsalzlösung
2. 35 Tiere für Tuschelösung
3. 63 Tiere für S e r e t i n
4. 68 Tiere für P e r i s t o n

Die Medikamente wurden in jeweils zwei Hauptgruppen getestet, Wochenkurven und Stöße. Dabei ergab sich folgende Aufgliederung:

- A 1. Wochenkurven mit Kochsalzlösung, 20 Tiere
2. Stöße mit Kochsalzlösung, 20 Tiere
- B 1. Tuscheinjektion mit Blutkontrolle,
alle zwei Stunden, 20 Tiere
2. Tuscheinjektion mit Pyrifer-Reiz,
vier Stunden später, 15 Tiere
- C 1. Wochenkurven mit S e r e t i n, 30 Tiere
2. Stöße mit S e r e t i n, 30 Tiere
- D 1. Wochenkurven mit P e r i s t o n, 29 Tiere
2. Stöße mit P e r i s t o n, 39 Tiere.

Die Versuche wurden an weiblichen Albinoratten durchgeführt, die ein Gewicht von ca. 200 - 300 g hatten. Die Gruppe eines jeden Versuches umfaßte fünf Tiere. Das Blut zur Bestimmung des Blutstatus wurde bei allen Tieren aus der Schwanzspitze entnommen. Folgende Methoden wurden dabei angewendet:

1. Erythrocyten: Haymsche Lösung
2. Leukocyten: 3 %ige Essigsäurelösung
3. Thrombocyten: Methode nach Feissly und Lüdin.

Das Blut wurde jeweils in den entsprechenden Pipetten gezogen, gut geschüttelt und in der Thoma-Zeiss-Kammer ausgezählt.

4. Hämatokrit: Verfahren nach Hedin, Bönninger, van Allen
5. Hämoglobin: Photometrische Bestimmung mit der Cyanhämoglobinmethode.

Zur Injektion wurde verwandt:

1. P e r i s t o n (Bayer Leverkusen)
2. 0,9 %ige Kochsalzlösung
3. Tusche (Günther Wagner, Hannover)
Zusammensetzung der Rußdispersion C 11/1431 a
10 % Gasruß (Teilchengröße 200-300 Angström)
4,3 % Fischleim (trocken)
1 % Carbolsäure
Rest Wasser
4. S e r e t i n (Behring Werke, Marburg/Lahn)
5. Pyrifer (Asta Werke, Brackwede)

Die Injektion von P e r i s t o n , 0,9 %iger Kochsalzlösung, Tusche und S e r e t i n erfolgte jeweils intravenös in die Schwanzvene, während Pyrifer intramuskulär in den Oberschenkel verabreicht wurde. Zu jedem Wiederholungsversuch wurden neue unvorbehandelte Tiere benutzt.

Während die Tabellen alle erhaltenen Werte von jeder Ratte und den errechneten Mittelwert einer ganzen Gruppe zeigen, wurde graphisch nur die Mittelwertskurve aller Tiere während des ganzen Versuches, einschließlich der Pyriferkurve am achten Tag, dargestellt.

D

V E R S U C H S B E S C H R E I B U N G

I. V o r v e r s u c h e

a) Blutentnahme alle zwei Stunden

Bei einer Gruppe von fünf Ratten wurden alle zwei Stunden acht Stunden lang die Leukocyten kontrolliert. Die Mittelwerte in dem Versuch zeigen trotz wiederholter Blutabnahme aus der Schwanzspitze keine wesentlichen Änderungen.

Mittelwerte:

0 Std.	2 Std.	4 Std.	6 Std.	8 Std.
18 000	18 100	17 900	18 200	18 200

b) Knochenmarksfunktionsprüfung mit Pyrifer nach Moeschlin

In dieser Versuchsreihe wurden mehreren Gruppen mit je fünf Tieren verschiedene Dosen Pyrifer (1 E; 2 E; 2,5 E; 3 E; 3,5 E; 4 E; 5 E) intramuskulär injiziert und das periphere Blutbild alle zwei Stunden acht Stunden lang kontrolliert. Mittlere Dosen 2,5 und 3 E Pyrifer zeigen ausgeprägte Leukocytenbewegungen mit einem Anstieg um durchschnittlich 4 000 - 6 000 in der vierten Stunde.

Die folgenden Kurven zeigen die Werte von je fünf Tieren und den daraus resultierenden Mittelwert. Für alle Versuche, bei denen nach Gabe von P e r i s t o n , 0,9 %iger Kochsalzlösung, Tusche und S e r e t i n über eine bestimmte Zeit Pyrifer injiziert wurde, wählte ich eine Dosis von 2,5 E.

b) Pyrifer-Kurven

1. niedrige Dosis: 1 E pro Ratte = 4 E/kg Pyrifer

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
0 Std.	19 500	22 900	20 000	21 600	17 000	20 200
2. Std.	9 900	20 100	21 900	20 700	18 600	18 240
4. Std.	17 200	19 500	15 600	23 100	23 800	19 840
6. Std.	20 700	16 300	15 300	17 400	21 700	18 280
8. Std.	11 200	14 000	18 100	14 000	22 600	15 980

2. mittlere Dosis: a) 2,5 E pro Ratte = 10 E/kg Pyrifer

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
0 Std.	13 600	11 100	11 100	12 600	11 400	11 960
2. Std.	18 300	12 700	12 300	14 900	13 500	14 240
4. Std.	28 300	15 200	14 600	19 900	15 300	18 660
6. Std.	18 300	10 300	13 300	16 300	12 800	14 200
8. Std.	18 300	9 300	10 200	12 300	10 300	12 080

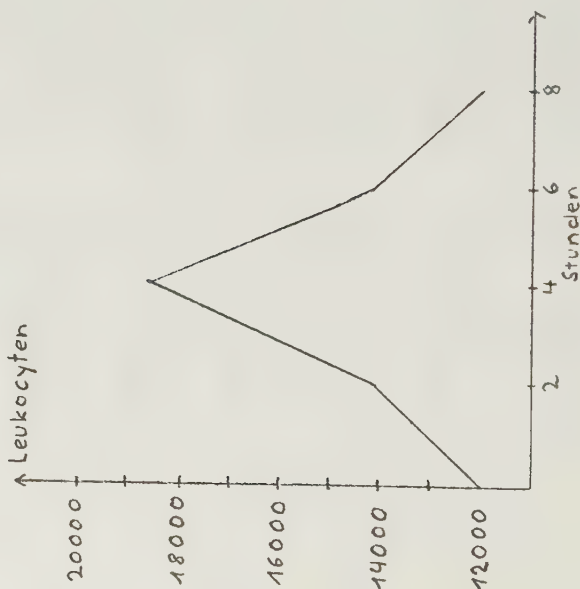
b) 3 E pro Ratte = 12 E/kg Pyrifer

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
0 Std.	11 300	12 900	11 500	11 700	14 300	12 340
2. Std.	12 400	23 100	16 200	15 100	16 600	16 680
4. Std.	16 300	30 300	16 000	17 200	18 200	19 600
6. Std.	14 700	21 200	11 000	14 800	15 300	15 400
8. Std.	13 400	18 600	10 400	11 800	13 700	13 580

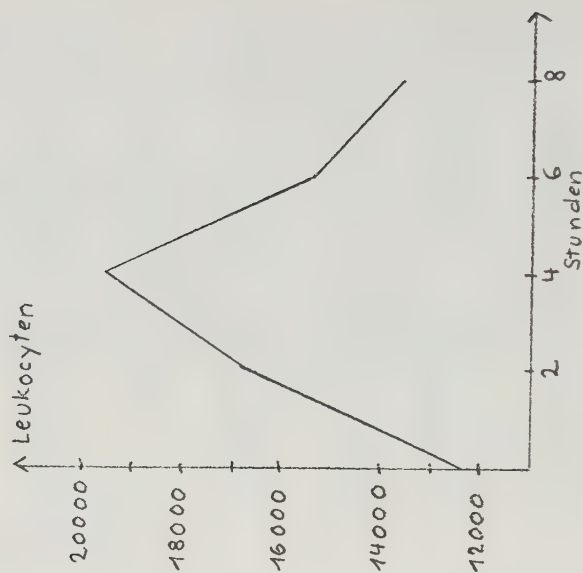
3. hohe Dosis: 5 E pro Ratte = 20 E/kg Pyrifer

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
0 Std.	14 600	7 600	13 600	18 100	13 600	13 500
2. Std.	12 300	5 800	19 000	13 800	4 400	11 060
4. Std.	16 300	8 400	19 300	16 900	16 400	15 460
6. Std.	11 000	10 200	14 700	15 000	9 500	12 080
8. Std.	9 600	8 300	18 300	18 700	15 500	14 080

Pyriferkurve: 2,5 E/Tier



Pyriferkurve: 3 E/Tier



c) 0,9 %ige Kochsalzlösung

1. Wochenkurven

Versuchsbeschreibung: Hierbei wurde täglich Blut zur Leukocytenbestimmung aus der Schwanzspitze entnommen und anschließend x ml/Ratte 0,9 %ige Kochsalzlösung intravenös in die Schwanzspitze injiziert. Insgesamt erfolgten sieben Leukocytenzählungen und sieben Injektionen. Am achten Tag wurde nochmals Blut entnommen und sofort anschließend jedem Tier 2,5 E Pyrifer intramuskulär in den Oberschenkel verabreicht. Diesem Ausgangswert (=0-Wert) der Pyriferkurve folgten alle zwei Stunden acht Stunden lang Leukocytenbestimmungen.

Die Versuchsanordnung ist für alle nun folgenden Wochenkurven dieselbe, nur mit verschiedenen Dosierungen.

c 1) K o c h s a l z -Wochenkurven

Versuch 1: x = 12 ml/kg = 3 ml/die pro Tier
Gesamtdosis: 21 ml

Versuch 2: x = 16 ml/kg = 4 ml/die pro Tier
Gesamtdosis: 28 ml

Versuch 3: x = 20 ml/kg = 5 ml/die pro Tier
Gesamtdosis: 35 ml

Versuch 4: x = 24 ml/kg = 6 ml/die pro Tier
Gesamtdosis: 42 ml

Am 8. Tag folgte jeweils die Pyriferkurve mit 2,5 E pro Ratte. Die Werte der einzelnen Versuche und die graphische Auswertung zeigen folgende Tabellen und Kurven, 1 - 4.

Versuch 1: Kochsalz 12 ml/kg						
vor der	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
Injekt.	16 300	11 000	12 700	12 200	13 100	13 060
2. Tag	16 500	11 200	12 700	13 600	12 400	13 280
3. Tag	14 400	12 400	12 900	16 300	12 500	13 700
4. Tag	13 700	12 300	13 100	15 600	11 100	13 160
5. Tag	14 500	14 300	12 700	15 100	10 700	13 460
6. Tag	16 400	11 200	14 500	14 800	11 300	13 640
7. Tag	16 200	11 900	14 000	15 700	11 300	13 820
8. Tag						
=0-Wert						
Pyrifer	15 800	10 600	16 100	12 300	11 900	13 320
2. Std.	18 400	15 400	14 100	13 400	17 400	15 740
4. Std.	20 300	17 400	18 900	16 100	18 400	18 220
6. Std.	15 100	10 300	13 400	11 800	14 700	13 060
8. Std.	12 100	9 100	10 500	10 800	12 100	10 920

Versuch 2: Kochsalz 16 ml/kg

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor der Injekt.						
2. Tag	17 700	15 600	13 500	12 400	21 400	16 120
3. Tag	18 300	14 700	15 700	11 400	15 700	14 100
4. Tag	21 100	14 300	15 600	11 000	14 300	15 260
5. Tag	20 900	10 100	23 600	12 500	13 000	16 180
6. Tag	20 400	11 900	21 800	14 200	13 500	16 360
7. Tag	16 600	13 200	23 400	13 900	13 100	16 040
8. Tag	20 300	11 800	16 200	16 500	12 100	15 380
=0-Wert						
Pyrifer	21 100	13 700	18 400	10 300	12 300	15 160
2. Std.	19 800	22 400	19 500	13 200	13 900	17 760
4. Std.	24 400	31 900	24 300	22 700	18 900	24 840
6. Std.	21 700	27 800	19 100	18 300	14 600	20 300
8. Std.	18 800	23 600	16 900	15 900	11 800	17 400

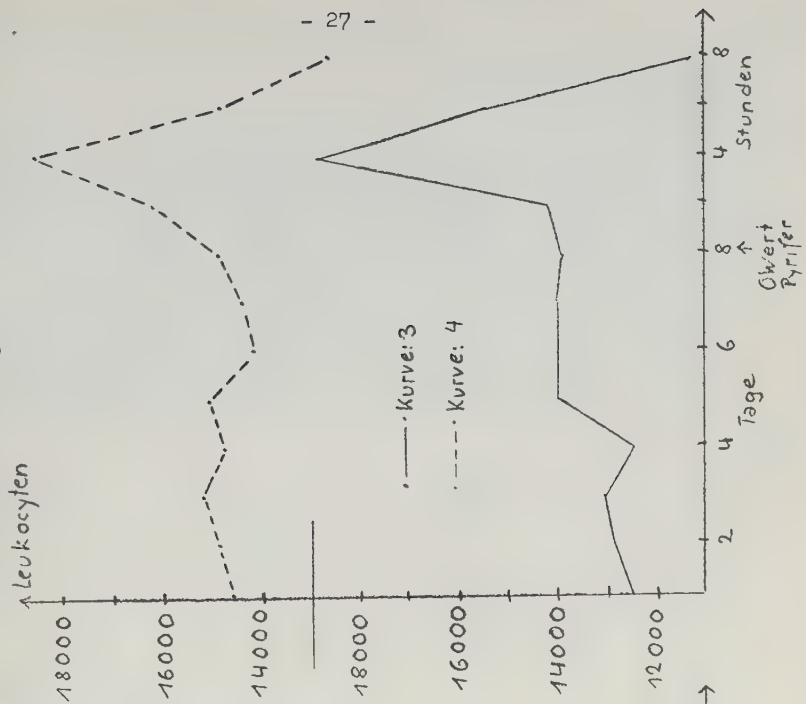
Versuch 3: Kochsalz 20 ml/kg

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor der Injekt.						
2. Tag	11 300	16 300	9 600	10 800	14 500	12 500
3. Tag	11 700	22 200	9 800	8 400	12 200	12 860
4. Tag	12 200	16 700	16 100	10 300	10 400	13 140
5. Tag	11 200	19 200	10 900	9 900	11 300	12 500
6. Tag	11 900	23 800	10 400	10 600	12 000	13 920
7. Tag	11 400	23 800	11 300	11 900	11 200	13 920
8. Tag	11 900	22 700	12 100	10 400	12 600	13 940
=0-Wert						
Pyrifer	10 900	24 600	10 900	11 800	11 100	13 860
2. Std.	8 700	23 300	9 700	15 400	13 500	14 120
4. Std.	12 400	25 300	15 700	21 100	19 500	18 800
6. Std.	12 700	18 600	9 800	18 900	16 900	15 380
8. Std.	7 900	16 600	6 900	14 100	10 100	11 120

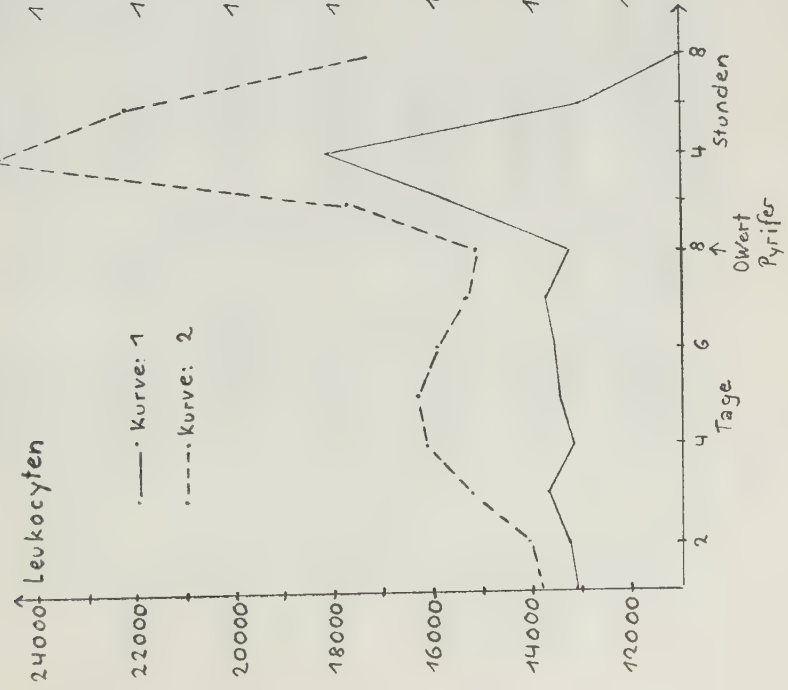
Versuch 4: Kochsalz 24 ml/kg

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor der Injekt.						
2. Tag	11 900	17 100	9 700	20 300	14 100	14 620
3. Tag	12 300	18 900	11 200	19 900	12 400	14 940
4. Tag	11 800	19 500	10 800	22 600	11 100	15 160
5. Tag	10 100	21 200	11 000	18 200	13 500	14 800
6. Tag	10 300	20 100	11 900	17 500	13 500	14 660
7. Tag	11 800	18 900	10 400	18 100	11 300	14 100
8. Tag	12 300	20 100	10 600	17 900	11 200	14 420
=0-Wert						
Pyrifer	11 900	22 300	10 400	18 700	10 800	14 820
2. Std.	11 100	19 800	11 600	23 400	15 100	16 200
4. Std.	16 400	22 500	13 000	21 400	19 600	18 580
6. Std.	13 300	19 500	8 800	16 900	15 900	14 880
8. Std.	8 500	16 200	7 000	17 200	14 100	12 600

Wochenkurven mit Kochsalzlösung



- 27 -



c) 0,9 %ige Kochsalzlösung

2. Stöße

Versuchsbeschreibung: Wie bei den schon früher beschriebenen Stößen wird auch hier Blut zur Leukocytenbestimmung entnommen. Dann folgt eine einmalige Injektion von y ml 0,9 %iger Kochsalzlösung intravenös in die Schwanzvene. Nach 24 Stunden werden wiederum die Leukocyten gezählt (=0-Wert der Pyriferkurve) und pro Tier 2,5 E Pyrifir injiziert. Dann werden alle zwei Stunden acht Stunden ohne vorherige Injektion die Leukocyten bestimmt. Die Versuchsanordnung ist für alle nun folgenden Stöße dieselbe, nur mit verschiedenen Dosierungen y .

c2) K o c h s a l z -Stöße

Versuch 5: $y = 20$ ml/kg = 5 ml pro Tier

Versuch 6: $y = 32$ ml/kg = 8 ml pro Tier

Versuch 7: $y = 40$ ml/kg = 10 ml pro Tier

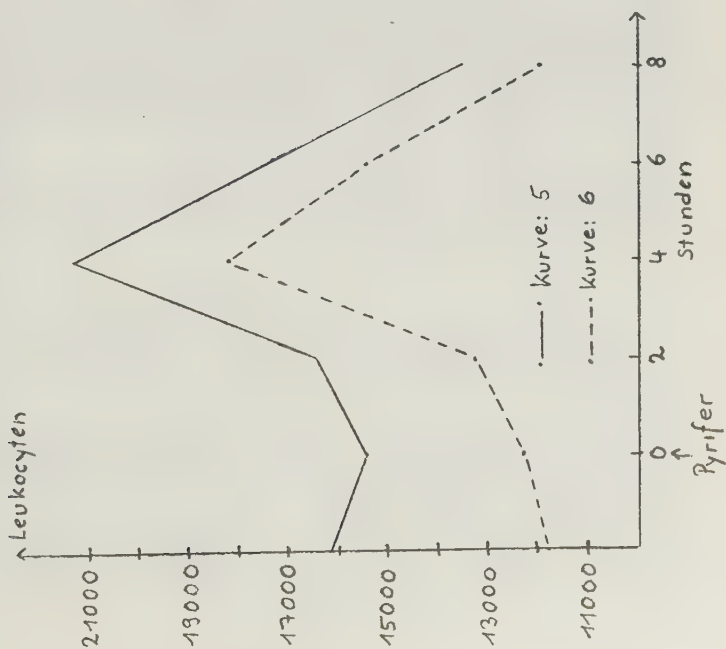
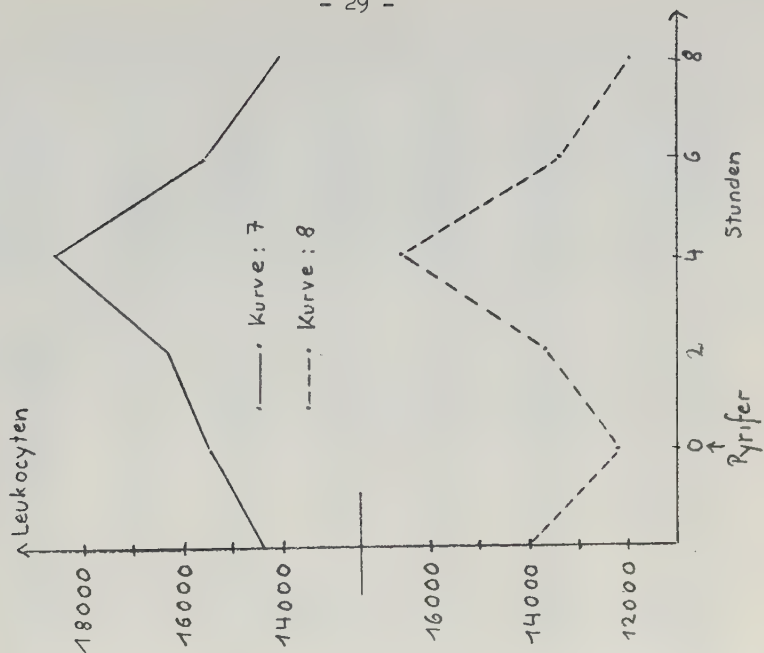
Versuch 8: $y = 60$ ml/kg = 15 ml pro Tier

Versuch 5: 0,9 %ige Kochsalzlösung pro Tier

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor dem Stoß	31 000	10 300	15 700	11 800	12 300	16 220
24 Stunden später 2,5 E Pyrifir pro Tier						
0-Wert	30 600	9 400	16 300	9 900	11 700	15 580
2. Std.	28 300	14 100	17 200	11 000	11 900	16 500
4. Std.	34 200	19 900	21 300	15 100	16 700	21 400
6. Std.	29 600	17 300	16 500	11 000	13 100	17 500
8. Std.	20 100	15 300	12 900	9 100	10 400	13 560

Versuch 6: 0,9 %ige Kochsalzlösung pro Tier

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor dem Stoß	11 100	12 100	12 900	9 700	13 300	11 820
24 Stunden später 2,5 E Pyrifir pro Tier						
0-Wert	11 500	13 200	14 200	9 500	13 100	12 300
2. Std.	13 300	14 100	15 900	10 400	12 900	13 320
4. Std.	17 900	18 000	20 400	16 300	17 100	18 340
6. Std.	15 100	16 400	17 000	14 300	14 600	15 480
8. Std.	11 900	12 600	13 500	11 500	10 100	11 920



Versuch 7: 10 ml 0,9 %ige Kochsalzlösung pro Tier

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor dem Stoß	12 600	11 900	11 100	19 400	17 000	14 400

24 Stunden später 2,5 E Pyrifer pro Tier

0-Wert	11 900	14 600	10 600	24 700	15 800	15 520
2. Std.	11 800	15 900	10 600	25 400	17 900	16 320
4. Std.	14 300	19 600	14 100	28 700	16 100	18 560
6. Std.	13 000	14 300	10 100	26 100	14 600	15 620
8. Std.	11 200	11 900	9 400	23 800	14 300	14 120

Versuch 8: 15 ml 0,9 %ige Kochsalzlösung pro Tier

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor dem Stoß	22 800	12 100	12 200	11 400	11 500	14 000

24 Stunden später 2,5 E Pyrifer pro Tier

0-Wert	21 700	9 700	10 000	10 300	9 500	12 240
2. Std.	23 100	10 900	12 400	11 300	10 500	13 640
4. Std.	26 300	14 700	14 200	14 500	13 100	16 560
6. Std.	21 200	11 300	9 800	12 700	11 900	13 380
8. Std.	18 900	9 500	8 300	12 500	10 800	12 000

- d 1) Tuscheinjektion (10 %ige Rußdispersion) mit Blutkontrolle alle zwei Stunden für acht Stunden.

Bei dieser Versuchsreihe wurde vor der Injektion Blut zur Bestimmung der Leukocyten entnommen (Ausgangswert). Sofort anschließend wurde die jeweilige Dosis einmal pro Tier intravenös verabreicht und alle zwei Stunden acht Stunden lang die Schwankungen der weißen Blutkörperchen kontrolliert.

Versuch 9a und 9b:

Niedrige Dosis: Es wurden 9 ml aqua bidest. mit 1 ml der 10 %igen Tuschelösung gemischt und 1 ml pro Ratte injiziert (1 ml einer 1 %igen Lösung).

Versuch 10:

Mittlere Dosis: Hier wurden 5 ml aqua bidest. mit 5 ml der Tuschelösung gemischt und pro Tier 1 ml injiziert (1 ml einer 5 %igen Lösung).

Versuch 11:

Hohe Dosis: Diese bestand aus der gleichen Zusammensetzung wie in Versuch 10, nur wurden hier 2 ml/Tier verabreicht (2 ml einer 5 %igen Lösung).

In den folgenden Tabellen sind alle Werte jedes einzelnen Tieres enthalten, während die Kurven nur den errechneten Mittelwert der einzelnen Gruppen zeigen (Kurven 9a-11).

Versuch 9a: 1 ml/Tier einer 1 %igen Tuschelösung

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor der						
Injekt.	18 600	17 600	23 600	17 500	16 300	18 720
2. Std.	20 500	16 300	21 100	19 800	19 700	19 460
4. Std.	16 000	19 800	27 200	29 300	23 400	23 140
6. Std.	14 700	16 800	24 900	24 400	19 100	19 980
8. Std.	13 700	15 300	20 500	20 700	17 600	17 560

Versuch 9b: 1 ml/Tier einer 1 %igen Tuschelösung

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor der						
Injekt.	16 400	18 300	19 100	11 800	18 700	16 860
2. Std.	23 800	24 400	21 200	16 100	22 600	21 620
4. Std.	29 900	31 400	23 600	18 200	27 600	26 140
6. Std.	21 100	25 800	20 700	14 600	23 600	21 160
8. Std.	16 500	20 400	18 600	12 600	22 500	18 120

Versuch 10: 1 ml/Tier einer 5 %igen Tuschelösung

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor der						
Injekt.	13 500	16 700	15 300	18 200	19 600	16 660
2. Std.	12 100	14 700	15 200	16 600	16 300	14 980
4. Std.	13 700	15 900	16 800	16 400	18 100	16 180
6. Std.	11 000	13 600	12 900	14 300	14 200	13 200
8. Std.	10 600	14 100	11 600	12 500	13 100	12 380

Versuch 11: 2 ml/Tier einer 5 %igen Tuschelösung

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor der						
Injekt.	16 400	14 800	17 900	18 300	15 600	16 650
2. Std.	14 100	13 600	15 200	15 900	13 400	14 525
4. Std.	+	12 800	15 700	16 100	12 600	14 300
6. Std.	+	11 100	12 600	12 300	9 400	11 350
8. Std.	+	10 400	10 000	9 700	8 100	9 550

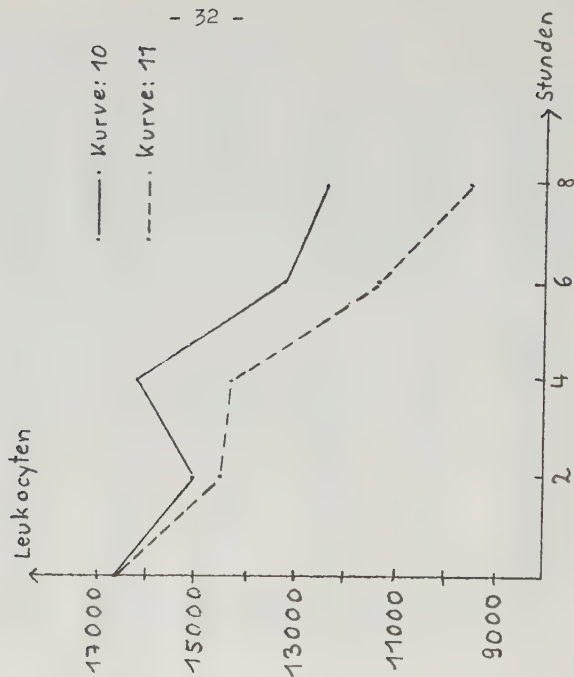
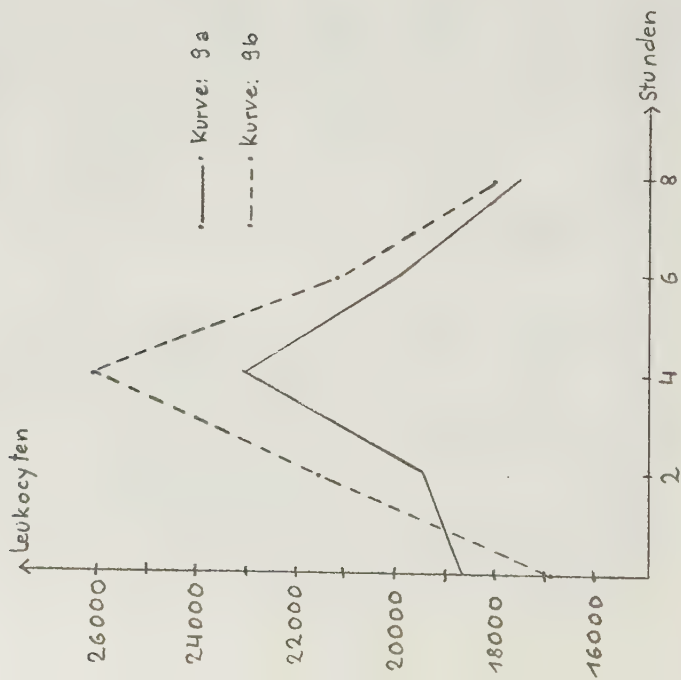
In Versuch 11 wurde der Mittelwert nur aus den vier überlebenden Tieren errechnet.

2) Tusche (10 %ige Rußdispersion)

Tuscheinjektion mit Pyriferreiz vier Stunden später.

Zu Beginn des jeweiligen Versuches wurde Blut zur Leukocytenzählung entnommen und sofort anschließend die entsprechende Dosis Tusche verabreicht. Nach vier Stunden erfolgte wiederum eine Leukocytenkontrolle und direkt anschließend die Injektion von 2,5 E Pyrifere pro Tier (O-Wert der Pyriferkurve). Jetzt wurden alle zwei Stunden acht Stunden lang die weißen Blutkörperchen gezählt.

Tuschelösung ohne Pyrifor



Versuch 12: Niedrige Dosis: Es wurden wie in Versuch 9 9 ml aqua bidest. mit 1 ml Tuschelösung gemischt und pro Tier eine Menge von 1 ml injiziert.

Versuch 13: Mittlere Dosis: Es handelt sich hierbei um ein Gemisch von 5 ml aqua bidest. mit 5 ml Tusche. Injiziert wurden 1 ml pro Tier.

Versuch 14: Hohe Dosis: Diese bestand aus der gleichen Zusammensetzung wie Versuch 11 zeigt, nur wurden hier 2 ml pro Tier verabreicht.

Die folgenden Tabellen zeigen alle erhaltenen Werte der einzelnen Versuchsgruppen, während in den Kurven die daraus resultierenden Mittelwerte graphisch dargestellt wurden.

Versuch 12: 1 ml/Tier einer 1 %igen Tuschelösung

vor der Injekt.	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
	20 100	15 700	20 900	17 100	13 100	17 380
4 Std. später 2,5 E Pyrifer pro Tier						
0-Wert	24 300	19 100	15 600	21 500	18 400	21 780
2. Std.	15 600	19 700	16 300	21 200	19 800	22 520
4. Std.	29 100	24 300	30 400	25 900	25 200	26 980
6. Std.	24 300	20 100	26 400	19 800	18 300	21 780
8. Std.	19 300	17 600	21 100	16 400	14 900	17 860

Versuch 13: 1 ml/Tier einer 5 %igen Tuschelösung

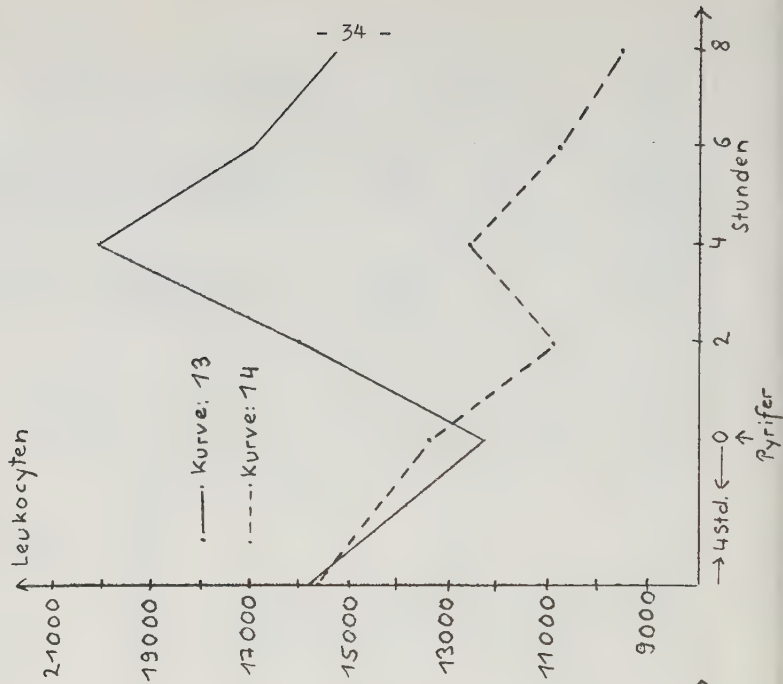
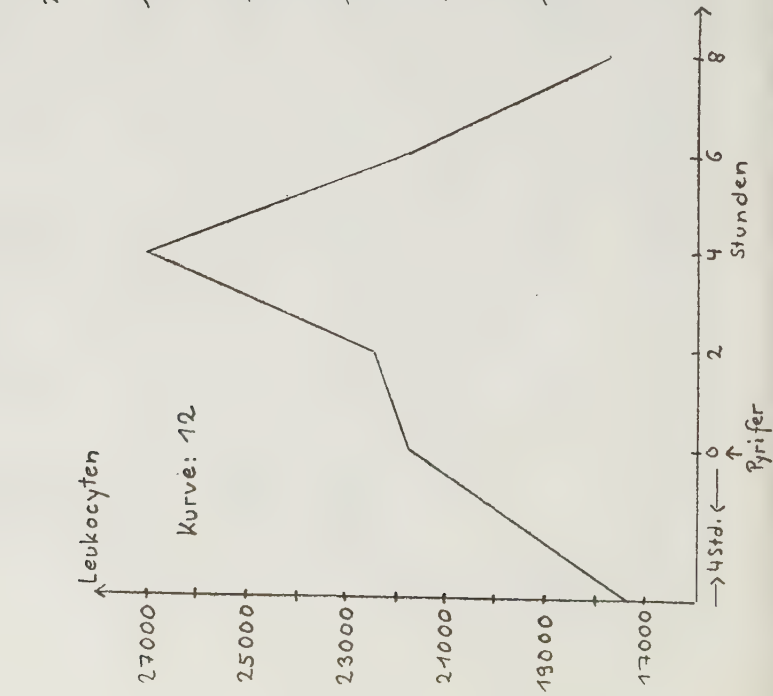
vor der Injekt.	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
	13 600	18 400	13 100	15 600	17 200	15 760
4 Std. später 2,5 E Pyrifer pro Tier						
0-Wert	11 000	14 300	10 100	11 700	14 500	12 320
2. Std.	13 900	17 200	14 400	16 200	18 100	15 960
4. Std.	17 300	20 400	19 000	21 300	22 500	20 100
6. Std.	15 900	18 300	14 600	17 900	18 400	17 020
8. Std.	13 800	18 000	12 800	15 200	16 600	15 280

Versuch 14: 2 ml/Tier einer 5 %igen Tuschelösung

vor der Injekt.	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
	15 900	17 300	18 400	13 600	15 100	15 700
4 Std. später 2,5 E Pyrifer pro Tier						
0-Wert		14 500	15 300	11 100	13 800	13 400
2. Std.		11 800	12 900	9 700	10 200	10 900
4. Std.		+	13 700	11 100	10 600	11 600
6. Std.		+	12 100	11 300	9 000	10 800
8. Std.		+	11 600	9 200	7 900	9 560

In Versuch 14 wurde der Mittelwert nur aus den drei überlebenden Tieren errechnet.

Tuschelösung mit Pyrifor



II. Hauptversuche

a) S e r e t i n

1. Wochenkurven

Versuchsbeschreibung:

Die Versuchsanordnung ist dieselbe wie sie bei den Kochsalzlösung - Wochenkurven beschrieben wurde.

Nach der täglichen Blutabnahme zur Leukocytenbestimmung wurde die Menge x ml/Tier S e r e t i n intravenös in die Schwanzvene verabreicht. Auch hier erfolgten sieben Injektionen, während am achten Tag 2,5 E Pyrifer pro Tier in den Oberschenkel zur Ermittlung der Pyriferkurve injiziert wurden.

Alle nun folgenden Wochenkurven wurden nach obigem Schema angefertigt, nur mit unterschiedlichen Dosierungen x .

Zu jedem Wiederholungsversuch wurden neue Tiere verwendet.

a1) S e r e t i n -Wochenkurven

Versuch 15a und 15b:

$$x = 4 \text{ ml/kg} = 1 \text{ ml/die pro Tier}$$

Gesamtdosis: 7 ml

Versuch 16a und 16b:

$$x = 8 \text{ ml/kg} = 2 \text{ ml/die pro Tier}$$

Gesamtdosis: 14 ml

Versuch 17:

$$x = 12 \text{ ml/kg} = 3 \text{ ml/die pro Tier}$$

Gesamtdosis: 21 ml

Versuch 18:

$$x = 16 \text{ ml/kg} = 4 \text{ ml/die pro Tier}$$

Gesamtdosis: 28 ml

Am 8.Tag folgte jeweils die Pyriferkurve mit 2,5 E pro Ratte. Die Werte der einzelnen Versuche und die graphische Auswertung zeigen folgende Tabellen und Kurven:

Versuch 15a: S e r e t i n 4 ml/kg

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor der						
Injekt.	19 000	12 100	13 500	13 200	13 800	14 320
2. Tag	23 500	12 400	14 000	12 500	12 900	15 060
3. Tag	27 200	13 900	16 000	17b600	12 600	17 460
4. Tag	24 600	12 600	11 000	13 300	13 800	15 060
5. Tag	22 300	10 500	12 300	12 600	12 300	14 000
6. Tag	18 500	11 900	11 200	10 200	11 400	12 640
7. Tag	18 100	10 300	9 400	10 000	10 500	11 660
8. Tag						
=0-Wert						
Pyrifer	12 700	10 100	9 100	10 000	12 200	10 820
2. Std.	12 800	13 500	14 800	17 100	18 200	15 280
4. Std.	17 000	17 600	20 800	22 400	20 300	19 620
6. Std.	15 100	13 600	14 900	18 300	12 800	14 940
8. Std.	12 600	9 400	9 100	15 900	10 700	11 540

Versuch 15b: S e r e t i n 4 ml/kg

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor der						
Injekt.	8 200	8 900	6 900	11 100	10 100	9 040
2. Tag	9 600	11 300	9 500	9 200	17 900	11 500
3. Tag	11 700	10 900	10 100	11 600	23 700	13 600
4. Tag	10 200	8 300	10 700	10 500	20 800	12 100
5. Tag	10 500	7 900	8 700	10 100	10 300	11 100
6. Tag	10 600	7 500	7 400	10 700	16 500	10 540
7. Tag	10 200	8 300	7 300	11 600	11 100	9 700
8. Tag						
=0-Wert						
Pyrifer	9 100	9 600	7 300	10 200	13 100	9 860
2. Std.	12 100	7 300	8 500	132200	17 400	11 700
4. Std.	15 600	9 600	10 800	17 400	22 100	15 100
6. Std.	11 700	10 400	9 300	14 500	18 600	12 900
8. Std.	9 500	8 300	7 600	11 900	14 300	10 320

Versuch 16a: S e r e t i n 8 ml/kg

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor der						
Injekt.	12 800	15 100	25 600	21 700	15 900	18 220
2. Tag	14 700	18 700	30 500	19 600	20 100	20 720
3. Tag	26 100	25 500	38 100	21 400	24 900	27 200
4. Tag	25 300	20 600	33 700	25 200	22 700	25 500
5. Tag	19 100	16 900	37 800	20 600	16 800	22 240
6. Tag	20 100	12 500	33 100	18 400	15 400	19 900
7. Tag	21 700	12 800	29 900	17 900	16 300	19 920
8. Tag						
=0-Wert						
Pyrifer	14 100	12 800	29 900	17 900	16 300	15 560
2. Std.	11 400	12 900	27 900	24 100	14 400	18 140
4. Std.	15 300	25 500	35 100	28 300	19 300	24 700
6. Std.	13 400	17 800	28 900	18 300	14 600	18 600
8. Std.	12 500	13 500	21 400	16 200	12 900	15 300

Versuch 16b: S e r e t i n 8 ml/kg

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor der						
Injekt.	11 700	25 700	16 500	11 500	16 100	16 300
2. Tag	15 600	30 100	20 200	15 300	16 900	19 620
3. Tag	16 400	30 800	24 200	16 900	17 200	21 100
4. Tag	12 100	28 200	23 700	13 500	19 100	19 320
5. Tag	10 800	26 600	20 100	12 300	17 900	17 540
6. Tag	11 400	23 800	17 500	13 100	17 900	16 620
7. Tag	10 100	20 200	13 900	12 100	17 100	14 680
8. Tag						
=0-Wert						
Pyripher	10 600	20 100	13 100	12 500	12 200	13 700
2. Std.	8 300	25 900	14 900	13 800	11 000	14 780
4. Std.	10 400	30 700	19 300	19 800	16 400	19 320
6. Std.	9 400	27 300	15 100	14 500	14 700	16 200
8. Std.	10 300	19 700	13 100	13 400	13 900	14 080

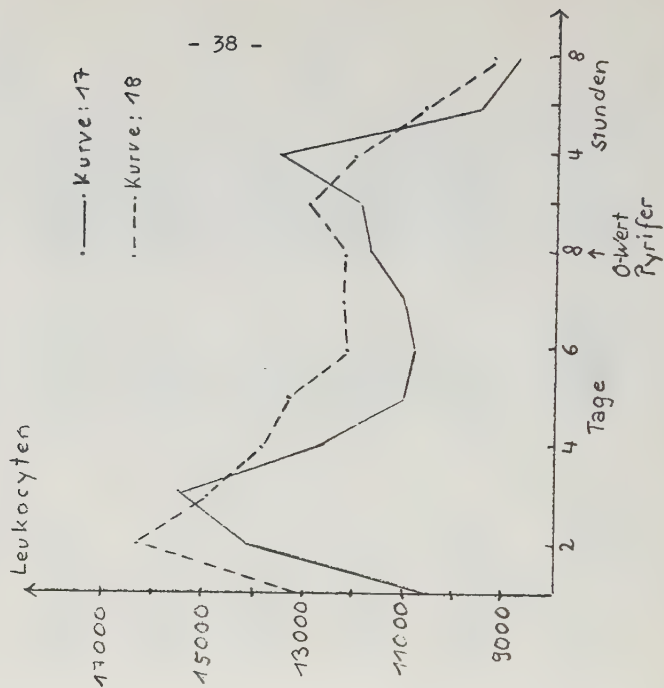
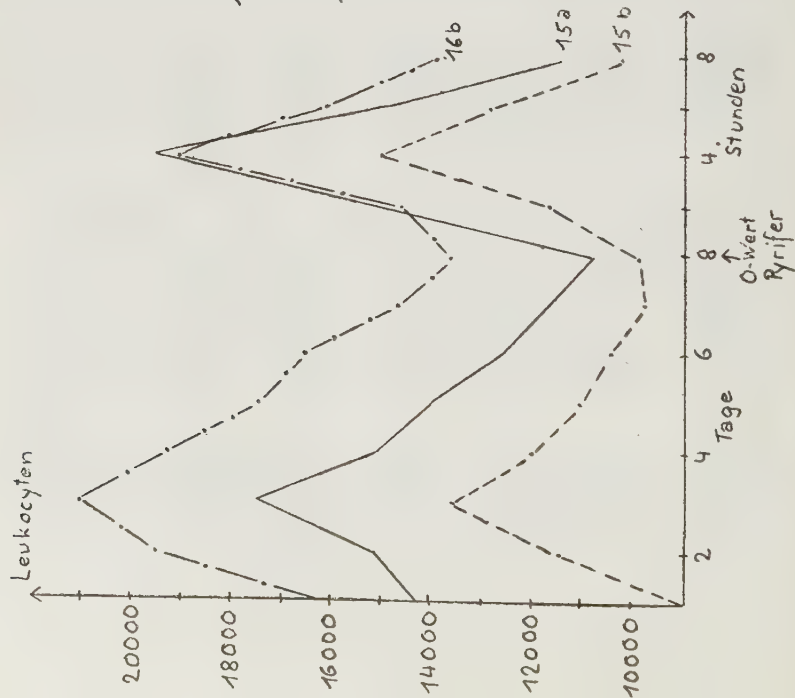
Versuch 17: S e r e t i n 12 ml/kg

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor der						
Injekt.	13 000	9 100	9 200	11 700	9 200	10 440
2. Tag	18 800	12 400	13 300	14 100	12 100	14 140
3. Tag	18 100	14 800	16 300	16 200	11 800	15 440
4. Tag	13 700	12 100	13 400	12 900	11 500	12 720
5. Tag	12 800	11 800	9 200	10 800	10 600	11 040
6. Tag	12 000	11 400	8 500	11 800	10 500	10 840
7. Tag	11 900	12 800	9 400	11 400	9 700	11 040
8. Tag						
=0-Wert						
Pyripher	11 400	13 400	10 500	11 200	11 900	11 680
2. Std.	12 400	11 300	15 100	8 200	12 500	11 900
4. Std.	10 100	13 900	16 700	11 300	15 500	13 500
6. Std.	7 500	9 300	13 700	7 700	9 500	9 540
8. Std.	7 100	8 500	11 800	7 900	8 800	8 820

Versuch 18: S e r e t i n 16 ml/kg

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor der						
Injekt.	8 900	11 200	13 600	17 100	14 900	13 140
2. Tag	15 900	13 100	18 500	17 200	16 800	16 300
3. Tag	14 400	13 300	14 600	17 100	14 900	14 860
4. Tag	13 200	10 600	15 900	16 500	12 800	13 800
5. Tag	11 300	9 300	15 800	17 100	12 900	13 280
6. Tag	10 200	10 800	13 300	14 700	11 700	12 140
7. Tag	8 100	11 200	12 900	16 700	11 900	12 160
8. Tag						
=0-Wert						
Pyripher	8 800	13 500	12 400	16 000	10 100	12 160
2. Std.	10 600	12 700	14 100	14 300	12 800	12 900
4. Std.	12 600	8 700	11 400	15 900	11 300	11 980
6. Std.	9 900	8 300	9 600	14 600	10 700	10 620
8. Std.	8 900	7 500	9 100	10 900	9 600	9 200

Wochenkurven mit Seretin



a) S e r e t i n

2. Stöße

Versuchsbeschreibung:

Die Versuchsanordnung ist dieselbe, wie sie bei den Kochsalzlösung - Stößen beschrieben wurde. Nach der Blutentnahme zur Leukocytenbestimmung erfolgte eine einmalige Injektion von y ml S e r e t i n intravenös in die Schwanzvene. Nach 24 Stunden wurden wiederum die Leukocyten gezählt (= O-Wert der Pyriferkurve) und pro Tier 2,5 E Pyrifir injiziert. Dann wurden alle zwei Stunden acht Stunden lang die Leukocyten bestimmt. Zu dem Wiederholungsversuch 19b wurden neue Tiere verwendet. Graphische Darstellungen sind aus Abbildung 19 - 24 zu entnehmen.

2) S e r e t i n -Stöße

Versuch 19a und 19b:

$$y = 20 \text{ ml/kg} = 5 \text{ ml pro Tier}$$

Versuch 20: $y = 24 \text{ ml/kg} = 6 \text{ ml pro Tier}$

Versuch 21: $y = 28 \text{ ml/kg} = 7 \text{ ml pro Tier}$

Versuch 22: $y = 32 \text{ ml/kg} = 8 \text{ ml pro Tier}$

Versuch 23: $y = 36 \text{ ml/kg} = 9 \text{ ml pro Tier}$

Versuch 24: $y = 40 \text{ ml/kg} = 10 \text{ ml pro Tier}$

Versuch 19a: 5 ml S e r e t i n pro Tier

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor dem Stoß	16 000	15 600	16 800	13 800		15 550
24 Stunden später 2,5 E Pyrifir						
O-Wert	20 300	21 600	23 800	21 000		21 675
2. Std.	17 600	17 100	18 800	16 900		17 600
4. Std.	19 500	22 400	24 600	20 900		21 850
6. Std.	9 700	16 900	24 000	11 100		15 425
8. Std.	8 700	14 400	21 600	9 500		13 550

Versuch 19b: 5 ml S e r e t i n pro Tier

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor dem Stoß	18 500	11 000	11 100	20 400		15 250
24 Stunden später 2,5 E Pyrifer						
0-Wert	24 800	12 800	13 900	36 300		21 950
2. Std.	20 500	12 000	11 800	30 300		18 650
4. Std.	22 300	18 600	16 800	35 300		23 250
6. Std.	18 800	15 300	15 100	33 000		20 550
8. Std.	14 200	12 800	8 200	24 000		14 800

Versuch 20: 6 ml S e r e t i n pro Tier

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor dem Stoß	13 200	15 400	10 800	15 500	13 600	13 700
24 Stunden später 2,5 E Pyrifer pro Tier						
0-Wert	22 400	20 200	16 900	28 400	19 200	21 420
2. Std.	14 200	11 800	11 000	15 400	16 400	13 760
4. Std.	19 100	15 200	13 800	22 300	19 600	18 000
6. Std.	13 700	12 400	11 800	18 400	15 800	14 420
8. Std.	13 400	12 200	10 900	12 500	14 800	12 760

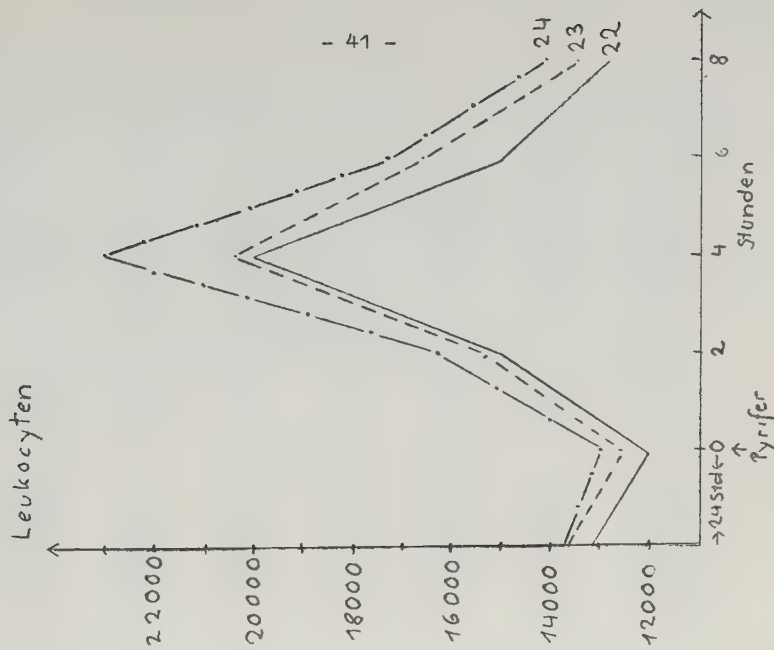
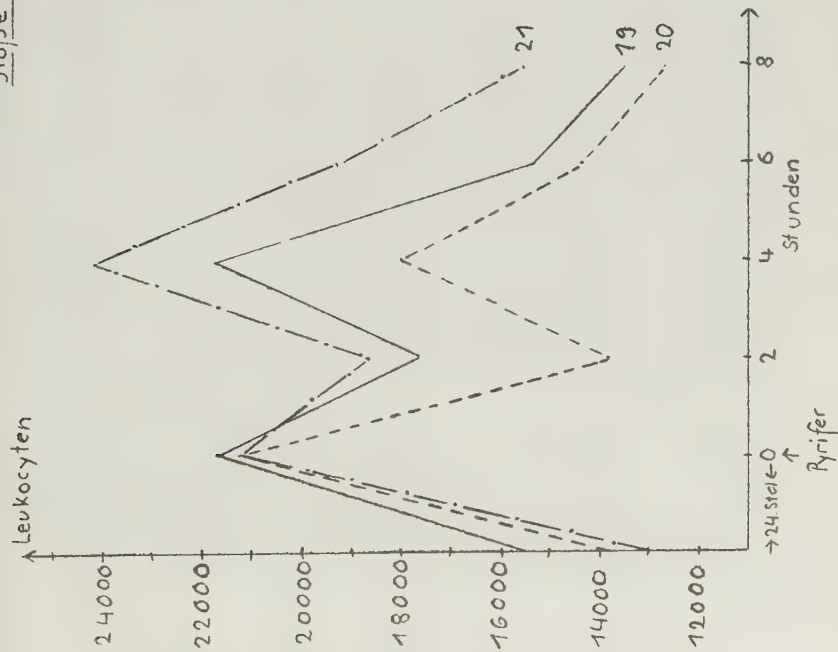
Versuch 21: 7 ml S e r e t i n pro Tier

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor dem Stoß	16 100	13 900	10 300	14 300	10 600	13 040
24 Stunden später 2,5 E Pyrifer pro Tier						
0-Wert	33 000	11 800	26 700	15 500	13 200	21 360
2. Std.	30 000	11 800	21 200	18 200	12 500	18 740
4. Std.	28 900	18 400	24 400	26 700	22 700	24 220
6. Std.	27 200	14 300	23 900	15 300	16 000	19 340
8. Std.	17 600	13 400	20 900	10 900	15 500	15 660

Versuch 22: 8 ml S e r e t i n pro Tier

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor dem Stoß	12 900	12 500	10 800	13 500	16 200	13 180
24 Stunden später 2,5 E Pyrifer pro Tier						
0-Wert	14 600	10 800	10 400	11 200	13 200	12 040
2. Std.	16 100	11 700	13 300	15 900	18 100	15 020
4. Std.	21 000	16 800	16 100	24 600	21 900	20 080
6. Std.	18 400	11 000	10 700	20 600	14 600	15 060
8. Std.	11 400	10 400	9 800	17 900	13 900	12 680

Stöße mit Seretin



Versuch 23: 9 ml S e r e t i n pro Tier

vor dem Stoß	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
	16 800	13 800	13 200	12 600	12 200	13 720

24 Stunden später 2,5 E Pyrifer pro Tier

0-Wert	15 400	13 300	12 100	10 400	11 700	12 580
2. Std.	17 900	16 400	15 100	14 600	12 300	15 260
4. Std.	22 500	19 800	20 100	21 300	18 400	20 420
6. Std.	18 100	17 000	16 400	16 500	14 900	16 580
8. Std.	15 300	14 600	12 000	13 800	11 200	13 380

Versuch 24: 10 ml S e r e t i n pro Tier

vor dem Stoß	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
	12 100	14 800	19 200	11 900	10 600	13 720

24 Stunden später 2,5 E Pyrifer pro Tier

0-Wert	11 800	13 600	20 100	10 000	8 800	12 860
2. Std.	16 600	17 200	24 100	12 200	11 400	16 300
4. Std.	19 500	25 400	34 600	18 800	16 300	22 920
6. Std.	12 500	15 500	28 300	15 900	14 200	17 280
8. Std.	11 100	14 700	20 200	15 400	9 300	14 140

b) P e r i s t o n

1. Wochenkurven

Versuchsbeschreibung:

Zu Beginn des Versuches wurde Blut aus der Schwanzspitze entnommen und die Leukocytenzahl bestimmt. Anschließend injizierte ich x ml/Tier des Medikamentes intravenös in die Schwanzvene. Dieser Vorgang - Blutentnahme und anschließende Injektion - wiederholte sich alle 24 Stunden. Insgesamt erfolgten sieben Injektionen, also x mal 7 ml/Tier auf sieben Tage verteilt. Am achten Tag wurde nochmals Blut zur Leukocytenbestimmung entnommen und anschließend 2,5 E Pyrifer/Tier intramuskulär in den Oberschenkel verabreicht. Dieser Wert war der Ausgangswert (0-Wert) der Pyriferkurve. Dann wurde ohne vorherige Injektion alle zwei Stunden für acht Stunden Blut zur Bestimmung der Leukocyten entnommen.

Diese Versuchsanordnung wandte ich für alle nun folgenden Wochenkurven an, nur mit unterschiedlichen Dosierungen x.

Zu jedem Wiederholungsversuch wurden neue Tiere verwendet.

Versuch 25a und 25b: $x = 12 \text{ ml/kg} = 3 \text{ ml/die pro Tier}$
Gesamtdosis: 21 ml

Versuch 26a und 26b: $x = 16 \text{ ml/kg} = 4 \text{ ml/die pro Tier}$
Gesamtdosis: 28 ml

Versuch 27a und 27b) $x = 20 \text{ ml/kg} = 5 \text{ ml/die pro Tier}$
Gesamtdosis: 35 ml

Am 8. Tag folgte jeweils die Pyriferkurve mit 2,5 E/Ratte.
Die Werte der einzelnen Versuche und die graphische Auswertung zeigen folgende Tabellen und Kurven

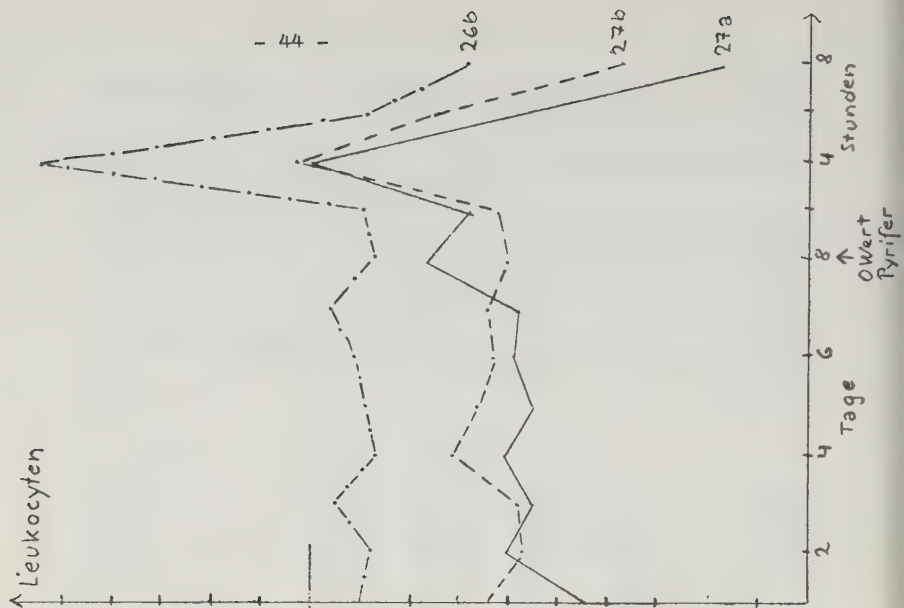
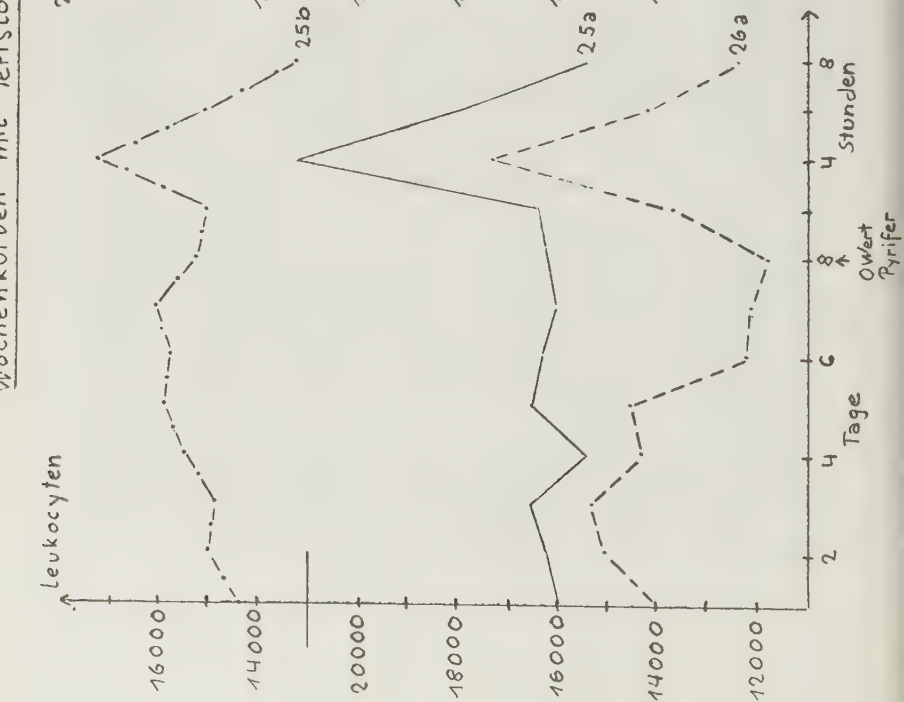
Versuch 25a: P e r i s t o n 12 ml/kg

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor der						
Injekt.	14 900	15 800	14 400	18 400		15 875
2. Tag	15 800	11 400	13 300	24 400		16 225
3. Tag	15 400	11 200	14 800	24 600		16 500
4. Tag	15 400	11 100	10 100	24 900		15 373
5. Tag	14 600	11 000	15 400	25 200		16 550
6. Tag	16 800	9 100	13 300	26 100		16 325
7. Tag	16 900	10 100	11 400	25 800		16 050
8. Tag						
=0-Wert						
Pyrifer	16 900	12 200	10 800	24 900		16 200
2. Std.	12 800	11 400	13 900	27 400		16 375
4. Std.	18 900	15 600	15 900	34 600		21 250
6. Std.	14 700	12 700	13 400	30 800		17 950
8. Std.	11 800	11 400	12 700	25 800		15 425

Wiederholungsversuch 25b: P e r i s t o n 12 ml/kg

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor der						
Injekt.	17 400	14 700	15 700	10 800	13 300	14 380
2. Tag	17 900	14 300	14 900	12 400	15 400	14 980
3. Tag	18 400	15 300	14 500	12 100	14 200	14 900
4. Tag	19 200	16 100	14 100	13 200	14 800	15 480
5. Tag	19 400	16 800	15 100	14 000	13 600	15 900
6. Tag	18 800	16 200	15 500	14 900	14 200	15 800
7. Tag	23 100	19 300	15 400	8 800	13 800	16 080
8. Tag						
=0-Wert						
Pyrifer	19 800	16 500	16 500	9 300	14 600	15 340
2. Std.	20 100	14 200	18 100	9 100	13 900	15 080
4. Std.	16 900	15 600	20 500	6 600	26 700	17 260
6. Std.	15 300	14 300	19 000	8 000	18 900	15 100
8. Std.	13 700	12 600	16 300	7 100	16 900	13 320

Wochenkurven mit Periston



Versuch 26a: Periston 16 ml/kg

vor der	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
Injekt.	11 800	13 000	17 500	16 000	11 700	14 000
2. Tag	13 300	14 000	16 400	20 300	11 000	15 000
3. Tag	14 900	13 900	15 000	23 100	9 600	15 300
4. Tag	13 300	10 100	14 500	23 500	10 300	14 340
5. Tag	13 400	13 300	14 700	19 400	11 800	14 520
6. Tag	12 700	9 700	12 800	12 200	13 700	12 220
7. Tag	11 500	10 400	12 900	13 900	11 800	12 100
8. Tag						
=0-Wert						
Pyrifer	12 700	12 400	12 200	10 300	11 600	11 840
2. Std.	9 000	12 800	19 100	15 100	12 400	13 680
4. Std.	13 900	15 400	24 000	18 200	15 100	17 320
6. Std.	11 100	10 900	20 100	16 800	12 000	14 180
8. Std.	10 600	9 400	14 300	15 300	12 400	12 400

Wiederholungsversuch 26b: Periston 16 ml/kg

vor der	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
Injekt.	17 900	16 900	17 100	12 500	10 100	14 900
2. Tag	17 100	19 200	15 800	11 100	10 400	14 720
3. Tag	16 500	19 200	16 600	13 500	11 700	15 500
4. Tag	15 300	16 200	21 300	10 500	10 100	14 680
5. Tag	10 700	19 500	17 600	12 600	14 100	14 900
6. Tag	11 600	18 900	22 900	8 900	13 100	15 080
7. Tag	9 900	18 200	11 900	13 100	24 700	15 560
8. Tag						
=0-Wert						
Pyrifer	10 400	14 300	16 400	12 800	19 800	14 740
2. Std.	9 000	11 800	18 500	14 900	20 400	14 920
4. Std.	16 000	18 500	22 900	22 700	27 200	21 460
6. Std.	9 900	13 100	15 500	10 700	25 200	14 880
8. Std.	8 900	10 700	11 400	11 800	20 800	12 720

Versuch 27a: Periston 20 ml/kg

vor der	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
Injekt.	13 900	12 300	16 700	13 200	15 700	13 460
2. Tag	19 100	15 300	10 300	14 200	16 000	14 980
3. Tag	19 300	15 700	10 400	12 100	14 900	14 480
4. Tag	18 600	16 200	12 400	13 100	15 200	15 100
5. Tag	18 400	10 700	11 000	16 300	16 100	14 500
6. Tag	17 500	13 700	11 100	16 500	15 600	14 880
7. Tag	19 600	13 900	11 300	17 500	11 800	14 820
8. Tag						
=0-Wert						
Pyrifer	18 300	13 700	16 400	19 600	15 100	16 620
2. Std.	16 800	13 200	15 400	18 800	15 000	15 480
4. Std.	21 000	17 100	18 300	21 600	16 700	18 940
6. Std.	12 500	13 400	16 200	17 700	13 600	14 680
8. Std.	9 000	5 100	11 500	15 300	11 400	10 640

Wiederholungsversuch 27b: P e r i s t o n 20 ml/kg

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor der						
Injekt.	13 100	13 200	14 700	15 500	20 500	15 400
2. Tag	15 300	14 600	15 800	16 300	11 200	14 640
3. Tag	15 400	14 500	17 100	15 500	11 500	14 800
4. Tag	14 600	15 600	18 200	16 800	9 100	16 140
5. Tag	12 700	16 400	17 000	17 300	14 400	15 560
6. Tag	13 700	14 400	24 200	15 900	8 400	15 320
7. Tag	12 800	14 900	16 900	20 700	11 800	15 420
8. Tag						
=0-Wert						
Pyrifer	12 500	14 500	13 900	23 400	10 600	14 980
2. Std.	12 000	12 100	11 700	27 800	12 400	15 200
4. Std.	15 100	19 600	14 500	32 800	13 900	19 180
6. Std.	15 100	19 600	14 500	32 800	13 900	16 400
8. Std.	11 000	11 300	7 300	22 700	11 200	12 700

b) P e r i s t o n

2. Stöße

Versuchsbeschreibung:

Zu Beginn des Versuches wurde Blut aus der Schwanzspitze zur Leukocytenzählung entnommen. Anschließend erhielt jedes Tier einen einmaligen Stoß von y ml des Medikamentes intravenös in die Schwanzvene. Nach 24 Stunden wurden wiederum durch Blutentnahme die Leukocyten bestimmt und jedem Tier 2,5 E Pyrifer intramuskulär in den Oberschenkel verabreicht. Dieser Leukocytenwert gilt gleichzeitig als 0-Wert der Pyriferkurve, die durch Blutabnahme alle zwei Stunden acht Stunden lang vervollständigt wird. Diese Versuchsanordnung wandte ich für alle nun folgenden Stöße an, nur mit unterschiedlichen Dosen y.

Jeder Wiederholungsversuch bestand aus neuen Tieren.

Der Versuch 32 weicht von obigem Schema leicht ab. Hier war die Dosierung $y = 2 \text{ mal } 10 \text{ ml P e r i s t o n}$ pro Tier. Da 20 ml als einmaliger Stoß eine zu starke Kreislaufbelastung bei der Ratte darstellt und die Schwanzvene dieser Flüssigkeitsmenge nicht standhält, habe ich diesen Versuch folgendermaßen abgewandelt:

- 1.Tag: Blutentnahme mit anschließender Injektion von 10 ml P e r i s t o n i.v.
- 2.Tag: Versuchsanordnung wie am 1. Tag.
- 3.Tag: Blutentnahme mit anschließender Injektion von 2,5 E Pyrifer pro Tier und Pyriferkurve.

b2) P e r i s t o n -Stöße

Versuch 28a und 28b: $y = 32 \text{ ml/kg} = 8 \text{ ml pro Tier}$

Versuch 29a und 29b: $y = 40 \text{ ml/kg} = 10 \text{ ml pro Tier}$

Versuch 30a und 30b: $y = 48 \text{ ml/kg} = 12 \text{ ml pro Tier}$

Versuch 31: $y = 60 \text{ ml/kg} = 15 \text{ ml pro Tier}$

Versuch 32: $y = 80 \text{ ml/kg} = 2 \text{ mal } 10 \text{ ml pro Tier}$

24 Stunden nach dem jeweiligen Stoß folgte die Pyriferkurve mit 2,5 E pro Ratte. Die Werte der einzelnen Versuche und die graphische Auswertung zeigen folgende Tabellen und Kurven

Versuch 28a: 8 ml P e r i s t o n pro Tier

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor dem Stoß	16 200	15 700	13 300	14 700	11 500	14 280
24 Stunden später 2,5 E Pyrifer pro Tier						
0-Wert	22 500	16 900	14 100	16 800	11 700	16 400
2. Std.	23 400	14 000	15 100	14 100	9 800	15 280
4. Std.	28 900	19 600	19 200	16 700	11 700	20 420
6. Std.	18 700	16 800	17 000	13 300	12 600	15 680
8. Std.	15 500	11 500	14 200	8 700	11 300	12 240

Versuch 28b: 8 ml P e r i s t o n pro Tier

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor dem Stoß	12 800	12 500	19 800	20 800	19 200	17 020
24 Stunden später 2,5 E Pyrifer pro Tier						
0-Wert	12 100	11 400	18 000	22 800	26 400	18 140
2. Std.	10 400	11 100	16 200	19 300	20 200	15 440
4. Std.	14 800	12 000	16 200	25 800	31 400	20 040
6. Std.	12 700	13 600	11 700	18 400	24 800	16 200
8. Std.	11 800	11 200	10 900	14 400	18 600	13 380

Versuch 29a: 10 ml P e r i s t o n pro Tier

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor dem Stoß	13 000	16 300	17 100	12 300	11 900	14 120
24 Stunden später	2,5 E Pyrifer pro Tier					
0-Wert	15 400	16 900	23 800	17 900	13 900	17 580
2. Std.	12 600	14 200	17 100	13 400	12 500	13 960
4. Std.	18 500	19 300	17 400	21 100	15 800	18 420
6. Std.	15 700	12 400	20 800	9 800	7 200	13 180
8. Std.	11 900	13 300	14 100	10 900	9 100	11 860

Versuch 29b: 10 ml P e r i s t o n pro Tier

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor dem Stoß	14 400	12 600	13 900	19 900		15 200
24 Stunden später	2,5 E Pyrifer pro Tier					
0-Wert	19 300	20 800	21 200	16 800		19 525
2. Std.	11 100	14 300	13 700	14 700		13 450
4. Std.	21 800	15 100	20 600	18 200		18 925
6. Std.	12 700	12 400	10 400	12 300		11 950
8. Std.	12 700	9 600	10 100	8 100		10 125

Versuch 30a: 12 ml P e r i s t o n pro Tier

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor dem Stoß	18 300	14 500	18 100	9 900	20 200	16 200
24 Stunden später	2,5 E Pyrifer pro Tier					
0-Wert	11 200	8 800	24 700	8 700	16 300	13 940
2. Std.	10 900	9 500	20 300	15 100	21 200	15 400
4. Std.	14 100	16 900	25 100	21 100	26 500	20 720
6. Std.	11 800	11 400	21 500	16 100	22 100	16 580
8. Std.	10 100	9 800	19 300	12 500	20 900	14 520

Versuch 30b: 12 ml P e r i s t o n pro Tier

	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor dem Stoß	22 600	14 900	10 800	9 500	11 600	13 880
24 Stunden später	2,5 E Pyrifer pro Tier					
0-Wert	17 700	12 400	10 700	9 100	8 800	11 740
2. Std.	29 600	12 400	12 500	9 300	12 300	15 220
4. Std.	35 400	15 700	23 800	12 200	17 400	20 900
6. Std.	31 900	11 500	17 800	10 400	13 600	17 040
8. Std.	27 800	9 200	10 900	9 900	9 500	13 460

Versuch 31: 15 ml P e r i s t o n pro Tier

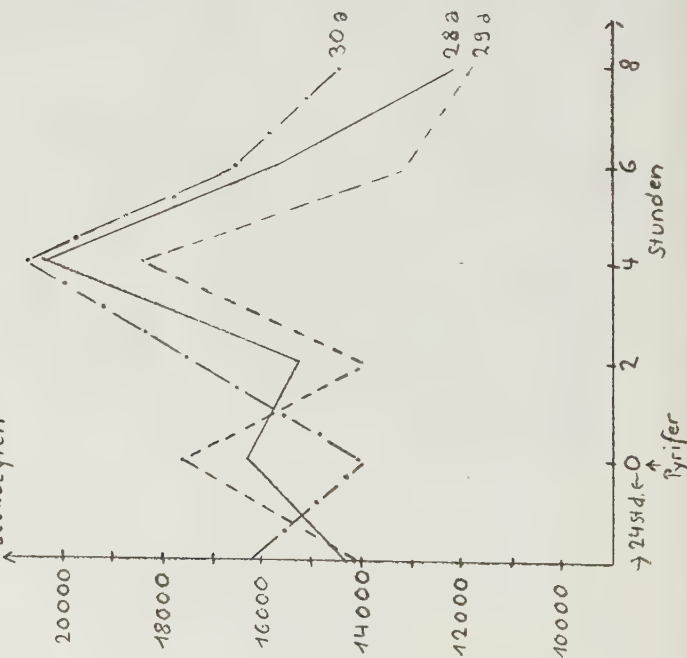
	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
vor dem Stoß	14 900	15 600	32 000	13 600	13 800	17 980
24. Stunden später	2,5 E Pyrifer pro Tier					
0-Wert	13 500	12 100	28 000	10 900	10 700	15 040
2. Std.	12 500	11 300	24 000	10 400	13 100	14 420
4. Std.	20 800	21 600	34 400	16 100	18 100	22 200
6. Std.	14 900	15 200	29 900	9 400	11 900	16 260
8. Std.	13 900	15 200	22 800	8 000	12 800	13 520

Versuch 32: 2 mal 10 ml P e r i s t o n pro Tier

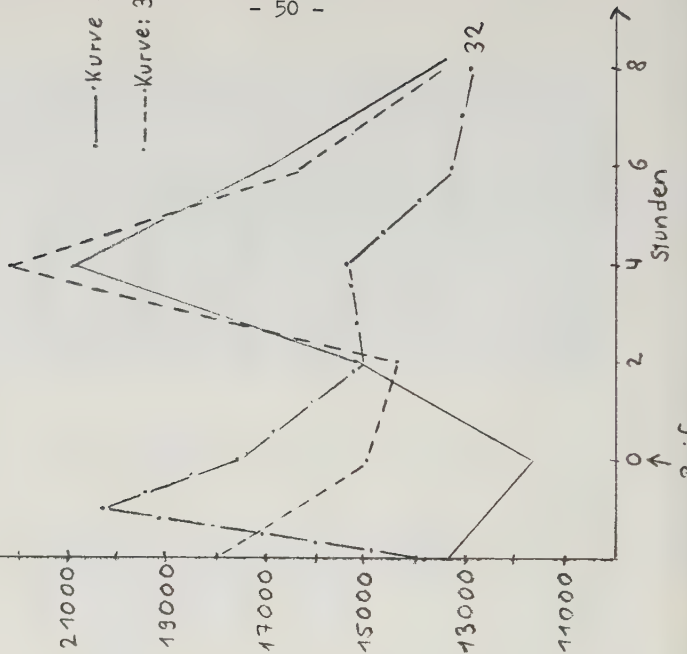
	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
1. Tag	12 300	12 000	16 900	8 800	19 100	13 820
2. Tag	18 200	15 000	19 100	36 800	12 000	20 220
3. Tag	2,5 E Pyrifer pro Tier					
=0-Wert						
Pyrifer	14 300	15 000	23 300	9 400	25 900	17 580
2. Std.	16 000	12 600	13 300	8 900	24 900	15 140
4. Std.	11 800	11 400	14 600	14 200	25 200	15 440
6. Std.	8 700	11 200	14 800	11 800	19 800	13 260
8. Std.	8 400	7 500	16 900	11 300	20 600	12 940

Stöße mit Periston

Leukocyten



Leukocyten



E

B L U T S T A T U S

vor und nach der Injektion von P e r i s t o n , S e r e -
t i n und 0,9 %iger Kochsalzlösung.

An 15 Ratten wurde je ein Blutstatus aufgestellt, d.h. Leuko-
cyten, Erythrocyten, Thrombocyten, Hämoglobin und Hämatokrit
bestimmt und zwar vor der Injektion, sofort nach der Injek-
tion und nach 24 Stunden. Es erhielten je fünf Tiere
P e r i s t o n , S e r e t i n und NaCl-Lösung in einer
Menge von 5 ml/Ratte. Folgende Tabellen ergeben einen
Überblick.

Tabelle I: Blutstatus - 5 ml 0,9 %ige NaCl-Lösung

Injektion	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittel- wert
L e u k o c y t e n						
vorher	23 800	28 800	27 400	21 700	17 100	23 720
nachher	19 800	25 400	23 800	16 100	12 900	19 600
n.24 Std.	25 800	28 300	26 300	22 500	18 100	24 200
E r y t h r o c y t e n (in Millionen)						
vorher	6,40	6,55	5,70	7,70	7,30	6,73
nachher	4,90	5,85	4,80	6,55	6,75	5,77
n.24 Std.	5,95	6,50	6,55	7,70	7,45	6,83
T h r o m b o c y t e n						
vorher	334 000	342 000	315 000	327 000	306 000	324 800
nachher	243 000	281 000	227 000	263 000	265 000	255 800
n.24 Std.	335 000	340 000	310 000	336 000	297 000	323 600
H ä m o g l o b i n (in Prozent)						
vorher	74,2	83,2	73,1	99,0	98,3	85,6
nachher	65,2	65,2	64,1	83,2	81,0	71,7
n.24 Std.	74,2	81,0	71,0	95,2	96,5	83,6
H ä m a t o k r i t (in Prozent)						
vorher	39	39	42	43	45	41,6
nachher	34	33	36	39	37	35,8
n.24 Std.	38	38	40	41	44	40,2

Tabelle II: Blutstatus - 5 ml S e r e t i n

Injektion	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
-----------	------	------	------	------	------	------------

L e u k o c y t e n

vorher	19 600	10 000	12 600	11 100	35 400	17 340
nachher	11 700	9 600	8 500	9 600	29 600	13 620
n.24 Std.	22 100	13 100	17 900	16 100	34 700	20 780

E r y t h r o c y t e n (in Millionen)

vorher	7,12	6,35	8,61	9,11	6,73	7,59
nachher	6,36	5,71	7,73	8,02	6,12	6,79
n.24 Std.	7,14	6,42	8,57	9,18	6,70	7,60

T h r o m b o c y t e n

vorher	318 000	310 000	334 000	296 000	311 000	314 600
nachher	226 000	244 000	259 000	212 000	248 000	237 800
n.24 Std.	311 000	314 000	329 000	304 000	310 000	313 600

H ä m o g l o b i n (in Prozent)

vorher	87,7	80,0	95,5	99,0	75,2	87,5
nachher	64,3	74,2	76,5	78,3	64,1	71,5
n.24 Std.	86,2	81,0	94,5	97,9	76,5	87,2

H ä m a t o k r i t (in Prozent)

vorher	33	35	42	44	46	40
nachher	30	31	41	42	39	36,6
n.24 Std.	34	35	42	45	45	40,2

Tabelle III: Blutstatus - 5 ml Periston pro Tier

Injektion	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Mittelwert
-----------	------	------	------	------	------	------------

L e u k o c y t e n

vorher	15 800	34 700	23 600	24 900	8 900	15 500
nachher	8 100	27 600	18 300	19 900	6 400	30 400
n.24 Std.	15 500	30 400	24 400	26 200	10 600	21 420

E r y t h r o c y t e n (in Millionen)

vorher	8,3	7,25	8,85	6,6	7,4	7,68
nachher	5,75	5,9	6,3	5,25	5,65	5,77
n.24 Std.	8,1	7,35	7,9	7,05	7,4	7,56

T h r o m b o c y t e n

vorher	304 000	311 000	333 000	325 000	30 1000	314 000
nachher	264 000	271 000	279 000	233 000	237 000	256 800
n.24 Std.	307 000	315 000	326 000	319 000	308 000	315 000

H ä m o g l o b i n (in Prozent)

vorher	90,9	70,0	85,5	81,0	79,0	81,3
nachher	65,2	60,3	65,2	65,2	64,1	64,0
n.24 Std.	87,7	69,0	84,1	81,0	79,5	80,2

H ä m a t o k r i t (in Prozent)

vorher	39	35	44	39	42	39,8
nachher	35	31	37	30	28	32,2
n.24 Std.	39	36	40	38	42	39,0

1. Pyri fer

Die Knochenmarksfunktionsprüfung wurde nach der von Moeschlin ausgearbeiteten Methode mit dem Bakterienstoff Pyri fer durchgeführt. Es handelt sich hierbei um einen Eiweißstoff aus nicht pathogenen Stämmen der Coligruppe mit 0,5 % Phenol. Eine Einheit enthält eine Million Keime. Durch Einspritzen dieses Stoffes gelingt es, eine Bakterieneiweiß-Leukocytose hervorzurufen, die ein Maximum nach vier Stunden aufweist. Bis zur achten Stunde kommt es zum regelmäßigen Abfall der Leukocyten. Voraussetzung für eine solche Kurve ist jedoch ein funktionsfähiges Knochenmark. Im Rahmen der vegetativen Gesamtumschaltung, die bei jeder fieberhaften Erkrankung auftritt, unterscheidet HOFF³⁷ drei Phasen: 1. die vagotone Vorphase, die einen Abfall der Leukocyten durch Pyri fer-Gabe in der zweiten Stunde zeigt. Dieser ist jedoch uncharakteristisch. Danach kommt es zum Anstieg der Kurve durch Zunahme der Leukocyten und myeloische Linksverschiebung, die sog. ergotrope Phase. Dieser folgt ein Abfall durch relative Lymphocytose und Eosinophilie, die trophotrope Phase.

Bei der Dosierung ist zu berücksichtigen, daß zu kleine Dosen unerschwellig sein können, während zu große Dosen einen Lähmungseffekt durch vorübergehende Hemmung des Knochenmarks haben (HOFF^{36,37}). Mittlere Dosen bewirken eine Anregung des hämopoetischen Systems. Für Ratten von ca. 250 g Gewicht liegt, wie meine Versuchsergebnisse zeigen, das Wirkungsmaximum bei 2,5 E Pyri fer pro Tier. Die Leukocyten steigen bis zur vierten Stunde um durchschnittlich 4 000 - 6 000 an, um nach acht Stunden den Ausgangswert wieder zu erreichen. Diese Werte sind einigen Schwankungen unterworfen, insofern, als die Leukocytose um so stärker ausgeprägt ist, je niedriger der Anfangswert liegt (Wildersche Ausgangsregel). ZACH und GERBERT⁷⁷ diskutieren die Möglichkeit einer prozentualen Berechnung der Leukocytose. Da es aber schwierig ist, einen

Normalwert der Leukocyten im Rattenblut aufzustellen, nach meinen Erfahrungen liegen sie zwischen 10 000 - 17 000 , und da sich daraus eine sehr beträchtliche Schwankung ergibt, habe ich auf diese prozentuale Ausrechnung verzichtet.

Ferner soll darauf hingewiesen werden, daß dieser spezifische Reiz eine empfindliche Probe für die Funktionsfähigkeit des Knochenmarks darstellt. HEILMEYER³⁴, DROSTE, DRORSSEWSKI, KOCH²² und KELLER⁴⁴ konnten beweisen, daß bei bestimmten Blutkrankheiten (Panmyelophthise, M.Hodgkin, Reticulosarkom, Neoplasma des Knochenmarks) und mit Cytostatica behandelten Carcinomen diese reaktive Reizbeantwortung ausbleibt, und die Leukocytenzahlen nur leicht um den Ausgangswert schwanken. Mit Hilfe dieses Bakterienstoffes, der eine Reizwirkung auf das Knochenmark ausübt, kommt es zur Ausschwemmung der Leukocyten, die im peripheren Blut nachgewiesen werden kann und somit die Knochenmarkspunktion erspart.

2a) K o c h s a l z - Wochenkurven

In der ersten Versuchsreihe verabreichte ich acht Gruppen verschiedene Dosen einer physiologischen Kochsalzlösung. Dabei war zu prüfen, ob die gewählten Mengen einer indifferenten Flüssigkeit irgendeine Wirkung auf das Knochenmark in Form eines Reizes mit Leukocytenausschwemmung oder einer Verdünnung, gekennzeichnet durch den Abfall der weißen Blutkörperchen, haben.

Versuche 1 - 4

Die ersten Versuche wurden je eine Woche lang durchgeführt. Die Tiere der einzelnen Gruppen erhielten 3, 4, 5 und 6 ml der physiologischen Kochsalzlösung täglich, also insgesamt Flüssigkeitsmengen von 21, 28, 35 und 42 ml. Aus der täglichen Blutkontrolle geht hervor, daß diese Dosen keine sichtbaren Veränderungen hervorrufen. Die Leukocyten zeigen jeweils während der ganzen Woche nur geringe Schwankungen, die im Bereich der Norm liegen. Die Pyripher-Kurven, die bei jeder Gruppe am achten Tag erfolgte, demonstrieren einen normalen Reaktionsverlauf; nämlich die ergotrope Phase, die durch einen Anstieg der Leukocyten bis zur vierten Stunde gekennzeichnet ist und die trophotrope Phase, die die Rückkehr zur Norm veranschaulicht.

Zusammenfassend kann hier gesagt werden, daß relativ große Flüssigkeitsmengen in Form von physiologischer Kochsalzlösung (6 ml/die pro Tier = 1680 ml/die beim Menschen) keine Veränderungen im weißen Blutbild hervorrufen, so daß diese hier erhaltenen Werte als Norm gegenüber den Veränderungen bei Gabe von Plasmaexpandern (P e r i s t o n und S e r e - t i n) gewertet werden können.

2b) K o c h s a l z - S t ö ß e

Wie verhalten sich nun die Leukocyten nach einer einmaligen Zufuhr von physiologischer Kochsalzlösung? Zur Klärung dieser Frage wurden vier Gruppen mit je fünf Tieren untersucht.

Im Versuch 5 wurde nach der Blutentnahme 5 ml Kochsalzlösung pro Tier als Stoß verabreicht, in Versuch 6 waren es 8 ml pro Tier. 24 Stunden später erfolgte nach der Leukocytenbestimmung der Pyrifer-Reiz mit 2,5 E pro Ratte. Die geringen Schwankungen in beiden Versuchen, Versuch 5 zeigt einen leichten Abfall um 600 Leukocyten, während Versuch 6 einen Anstieg um 500 weiße Blutkörperchen zu verzeichnen hat, liegen im Bereich der Tagesschwankungen und können unberücksichtigt bleiben. Dagegen zeigen beide Pyrifer-Kurven einen normalen Reaktionsablauf, nämlich einen Anstieg um 5 800 bzw. 6 000 Leukocyten in der ergotropen Phase und einen regelmäßigen Abfall bis unter den Ausgangswert in der achten Stunde.

Trotz der sehr hohen Zufuhr von physiologischer Kochsalzlösung (5 ml/Ratte = 1 400 ml beim Menschen und 8 ml/Ratte = 2 240 ml beim Menschen) wird keine Änderung im peripheren Blutbild bemerkt. Beide Flüssigkeitsmengen als einmaliger Stoß injiziert, werden auf den zusätzlichen Reiz mit Pyrifer noch normal beantwortet. Anders verhalten sich die beiden folgenden Gruppen, die gesondert besprochen werden sollen.

Im Versuch 7 wurden 10 ml Kochsalzlösung pro Tier als einmaliger Stoß verabreicht. Das entspricht einer Flüssigkeitsmenge von 2 800 ml beim Menschen mit 70 kg Körpergewicht. Hier kommt es innerhalb von 24 Stunden zum Leukocytenanstieg um 1 100 Zellen. Der Pyrifer-Reiz wird mit einer weiteren Ausschwemmung von weißen Elementen beantwortet, die jedoch mit einem Maximum von 3 100 in der

vierten Stunde unterhalb der Norm liegen. Diese Reaktion kann folgendermaßen erklärt werden: Eine einmalige Flüssigkeitsbelastung mit 10 ml Kochsalzlösung pro Tier stellt eine große Kreislaufbelastung für den Organismus dar. Es kommt im Rahmen der vegetativen Gesamtumschaltung nach HOFF³⁸ zur zentralnervösen Reaktion, die mit einer reaktiven Leukocytose, d.h. einer Ausschwemmung der Leukocyten aus dem Knochenmark, beantwortet wird. Dennoch bleibt ein erneuter Reiz mit Pyrifer 24 Stunden nach der Flüssigkeitsbelastung nicht unbeantwortet. Das Knochenmark reagiert auf das Fiebermittel mit der sog. Bakterieneiweiß-Leukocytose. Es werden erneut weiße Blutkörperchen ausgeschwemmt, wenn auch in leicht verringertem Maß. Dieser Versuch zeigt, daß sowohl der unspezifische Reiz, der durch die einmalige Flüssigkeitsbelastung hervorgerufen wird, als auch der spezifische Reiz genügend beantwortet werden können, so daß man hier trotz der verringerten Leukocytose noch von keiner Blockierung sprechen kann.

In Versuch 8 steigerte ich die Flüssigkeitsbelastung mit Kochsalzlösung auf 15 ml pro Tier (= 4 200 ml/70 kg Körpergewicht). Während die Leukocyten innerhalb der ersten 24 Stunden um 1 800 abfallen, wird durch den spezifischen Pyrifer-Reiz eine normale Kurve hervorgerufen, mit einem Anstieg der weißen Blutkörperchen in der ergotropen Phase um 4 400 und einem regelmäßigen Abfall, der die trophotrope Phase kennzeichnet. Ich nehme an, daß in diesem Versuch die Verdünnung dominiert, da die Leukocyten zu Beginn der Pyrifer-Kurve mit 1 800 unter der Norm liegen. Zwar folgt dann ein Anstieg, der aber mit dem Ausgangswert verglichen auch nur ein Maximum von 2 600 Leukocyten zu verzeichnen hat. Wenn auch die Leukocyten durch die zu große Flüssigkeitsbelastung zu sinken scheinen, als Zeichen einer relativen Verdünnung, vielleicht durch Abwanderung in die Depots, so können sie auf den Pyrifer-Reiz hin sofort, wenn auch in geringerem Maß wieder mobilisiert werden.

In diesem Zusammenhang möchte ich auf den Blutstatus (Tabelle I) hinweisen und betonen, daß es sich in Versuch 8 tatsächlich um eine Verdünnung handeln kann. Ich injizierte

fünf Tieren je 5 ml Kochsalzlösung und stellte sofort nach der Injektion und 24 Stunden später einen Blutstatus auf. Daraus ergab sich, daß bereits eine Flüssigkeitsmenge von 5 ml/Tier ausreichend war, um eine Verdünnung hervorzurufen. Diese ist gekennzeichnet durch ein Absinken der Leukocyten, Erythrocyten, Thrombocyten, des Hämoglobins und Hämatokrits sofort nach der Injektion. Bereits 24 Stunden später ist diese Verdünnung ausgeglichen, die ganzen Werte des Blutstatus sind zur Norm zurückgekehrt.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß eine tägliche Zufuhr von physiologischer Kochsalzlösung auch in hoher Dosierung (6 ml/Tier, insgesamt 42 ml = 11 760 ml beim Menschen auf sieben Tage verteilt) keine Veränderung auf das Knochenmark hervorruft. Ein Stoß von 15 ml Kochsalzlösung pro Tier (= 4 200 ml beim Menschen) bewirkt zwar eine Flüssigkeitsbelastung des Organismus, gekennzeichnet durch Verdünnungserscheinungen, wird aber trotzdem reaktionslos getragen, so daß auf den Reiz mit Pyrifer noch Leukocyten mobilisiert werden können. Wenn das Maximum in der vierten Stunde auch geringgradig unter der Norm liegt, so ist das höchstens als Zeichen einer relativen Verdünnung zu werten, nicht aber als Schädigung des Knochenmarks.

3a) T u s c h e

Versuch 9a bis 11

In dieser Untersuchungsreihe wurden drei Gruppen mit je fünf Tieren verschiedene Mengen Tusche injiziert und alle zwei Stunden die Leukocytenwerte durch Blutentnahme aus der Schwanzspitze kontrolliert. Dabei kam ich zu folgenden Ergebnissen: In Versuch 9a und b wurde pro Tier 1 ml einer 1 %igen Tuschelösung injiziert. Hierbei erhielt ich ähnlich dem Pyrifer-Reiz eine Leukocytose mit dem Maximum in der vierten Stunde und der Rückkehr zur Norm bis zur achten Stunde. Wie BORKENSTEIN¹⁷ beweisen konnte, bewirkt eine sterilisierte Rußinjektion eine Ausschwemmung der Leukocyten, die einen analogen Verlauf zur Bakterieneiweiß-Leukocytose hat und über eine bestimmte Zeit anhält. Demnach ist die hier gewählte Dosis zu schwach, um das Knochenmark zu

blockieren, vielmehr wirkt die körperfremde Substanz im Sinne der vegetativen Gesamtumschaltung als Reiz, der durch die Leukocytenabgabe aus dem Knochenmark gekennzeichnet ist (HOFF³⁷).

Die nächst höhere Dosierung war mit 1 ml einer 5 %igen Tuschelösung pro Tier gegeben (Versuch 10). Hier wird bereits eine charakteristische Veränderung im Kurvenverlauf sichtbar. Schon die Blutentnahme zwei Stunden nach der Injektion zeigt einen um 1 700 Leukocyten niedrigeren Wert. Danach kommt es zu einem leichten Anstieg um 1 100 weiße Blutkörperchen und einem steten Abfall bis zur achten Stunde. Wie schon bei der Pyriferdiskussion betont wurde, handelt es sich hier zwar um einen spezifischen Reiz; jedoch ist in diesem Falle die Dosis bereits überschwellig, so daß die gewünschte Anregung der Abwehrreaktion ausbleibt und ein Lähmungseffekt bzw. eine Blockade des RES angedeutet ist.

In Versuch 11 injizierte ich 2 ml einer 5 %igen Tuschelösung pro Tier. Während im vorhergehenden Versuch die Blockade nur geringgradig in Erscheinung trat, so erreichte ich mit dieser Dosis eine vollständige Hemmung des Knochenmarkes. Innerhalb von acht Stunden, in denen die Leukocyten alle zwei Stunden kontrolliert wurden, fielen sie fast linear von 16 650 auf 9 550 weiße Blutkörperchen ab.

Diese drei Versuche ergeben also folgendes Resultat: Auf niedrige Dosen einer Tuschelösung reagiert der Organismus der Ratte mit einer Ausschwemmung der Leukocyten, d.h., daß auf einen unspezifischen Reiz hin eine spezifische Abwehrreaktion erfolgt (HOFF³⁷, BORKENSTEIN¹⁷). Tuscheinjektionen in hoher Dosierung dagegen erzeugen eine Blockade des RES und Knochenmarkslähmung.

3b) T u s c h e und P y r i f e r

Die Versuche 12 bis 14 veranschaulichen die Kurven nach Gabe von Tuschelösung und einer zusätzlichen Pyrifер-Injektion vier Stunden später. In der ersten Gruppe (Versuch 12) wurde 1 ml einer 1 %igen Tuschelösung, also eine niedrige Dosis verabreicht. Dabei kommt es, wie schon die Kurven 9a und 9b zeigen, zu einem steilen Leukocytenanstieg um 4 400 inner-

halb von vier Stunden. Damit wäre im Vergleich zu Versuch 9 das Maximum der Reizkurve erreicht. Injiziert man zu dieser Zeit 2,5 E Pyrifer pro Tier, erfolgt jedoch ein erneuter Anstieg bis zur vierten Stunde der Pyrifer-Kurve (= 8. Stunde des Versuchsverlaufes) um 4 600 Leukocyten und ein Abfall bis zur achten Stunde der Pyrifer-Kurve bis fast auf den Ausgangswert. Dieses Ergebnis findet folgende Erklärung: Die Tusche wirkt als unspezifisches Reizmittel und erzeugt eine Abwehrreaktion durch Ausschwemmung der Leukocyten aus dem Knochenmark. Damit ist jedoch die Knochenmarksfunktion noch nicht erschöpft, denn auf den neu gesetzten spezifischen Reiz mit Pyrifer können wiederum Leukocyten mobilisiert werden, was durch die bekannte ergotrope und trophotrope Phase im Kurvenverlauf gekennzeichnet ist. Außerdem kann hier von einer Kumulation der beiden Stoffe, Tusche und Pyrifer, gesprochen werden, da die Leukocyten vom Ausgangswert bis zur achten Stunde, das entspricht der vierten Stunde nach Pyrifergabe, um 9 600 weiße Blutkörperchen ansteigen, eine Größe, die durch alleinige Injektion von Tusche bzw. Pyrifer nicht erreicht wird.

In Versuch 13 wurde eine mittlere Dosis injiziert, nämlich 1 ml einer 5 %igen Tuschelösung pro Tier. Hier kommt es zum Absinken der Leukocyten bis zur vierten Stunde um 3 400. Die sich jetzt anschließende Pyrifer-Kurve zeigt einen besonders steilen Anstieg in der vierten Stunde, der mit 7 800 weißen Blutkörperchen über der Norm liegt. Der Abfall der Kurve bis zur achten Stunde erfolgt regelmäßig, so daß am Ende des Versuches der Ausgangswert erreicht wird. Auch hier zeigt sich die beginnende Blockade durch die Tuschelösung, wenn auch eine mittlere Dosis noch nicht stark genug ist, um eine völlige Lähmung des Knochenmarkes hervorzurufen. Der spezifische Reiz durch das Bakterieneiweiß Pyrifer ist groß genug, um die lähmende Wirkung der Tuschelösung aufzuheben, ja sogar eine besonders starke Abwehrreaktion hervorzurufen, die durch die sehr ausgeprägte ergotrope Phase gekennzeichnet ist.

Als hohe Dosis wurden wiederum 2 ml einer 5 %igen Tuschelösung pro Tier injiziert (Versuch 14). Hier kommt es innerhalb von vier Stunden zum Leukocytensturz um 2 300 weiße

Blutkörperchen. Der nun einsetzende Pyriker-Reiz ist ebenfalls nicht stark genug, um die Lähmung des Knochenmarkes zu durchbrechen und eine Ausschwemmung zu erzeugen. Die Leukocyten sinken bis auf eine leichte Schwankung in der vierten Stunde der Pyriker-Kurve regelmäßig ab, bis auf einen Endwert, der um 6 140 Leukocyten tiefer liegt als der Ausgangswert. Hieraus wird ersichtlich, daß diese gewählte Tuschedosis groß genug ist, das Knochenmark zu blockieren und daß auch der spezifische Reiz, der durch die Pyriker-Injektion gesetzt wird, nicht mehr fähig ist, Leukocyten zu mobilisieren und im Sinne einer regulativen Abwehrfunktion zu wirken. Ferner soll noch darauf hingewiesen werden, daß die von mir gewählte Tuschedosierung an der oberen Grenze der therapeutischen Breite liegt, denn ein Tier starb sofort nach der Injektion am Kreislaufversagen, gekennzeichnet durch beschleunigte Atmung und Graufärbung der Ohren und Pfoten, während ein weiteres Tier vier Stunden nach Versuchsbeginn tot aufgefunden wurde.

4. S e r e t i n

S e r e t i n ist eine lösungsstabile Konserve aus menschlichem Serum mit einem konstanten Eiweißgehalt von 5 %. In seiner Zusammensetzung unterscheidet es sich nicht wesentlich von dem nativen Serum: Sowohl die Relation der einzelnen Eiweißkörper untereinander als auch die Konzentration der wichtigsten anorganischen Ionen entsprechen einander weitgehend, wie durch Elektrophoreseversuche nachgewiesen werden konnte (K.N. von KAULLA⁴³). Ferner enthält das S e r e t i n einen bestimmten Antikörper-Titer, der mit dem γ -Globulinsystem verankert ist. Damit zeichnet sich diese Serumkonserve nicht nur als Plasmaexpander, d.h. zur Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes durch seinen Albumingehalt aus (REHN⁵⁶), sondern dient gleichzeitig zur Prophylaxe gegen Infektionskrankheiten, bei Proteinämien, Hepatitis und Ascites.

4a) S e r e t i n - Wochenkurven

Das Humanserum S e r e t i n ist für den Organismus der Ratte ein Fremdeiweiß. Bei diesen hier folgenden Versuchen soll durch verschiedene Dosierungen herausgefunden werden, wie sich die Zahl der Leukocyten bei den täglichen Blutkontrollen verhält, insbesondere, wie das S e r e t i n als Fremdeiweiß auf das Knochenmark wirkt. Hierzu wird die Funktionsprüfung mit Pyripher am achten Tag durchgeführt.

Die Dosierungen wurden nach folgenden Gesichtspunkten gewählt. Einem Menschen von 70 kg Körpergewicht kann eine Infusionsfläche mit 250 ml S e r e t i n pro Tag verabreicht werden. Umgerechnet auf 1 kg Gewicht bedeutet das eine Menge von 3,57 ml oder bei der Ratte von cy. 250 g Gewicht 0,89 ml. Ich begann also mit einer Dosis von 1 ml täglich und steigerte in den folgenden Versuchen auf 2, 3 und 4 ml/die. Insgesamt erhielten die einzelnen Gruppen 7, 14, 21 und 28 ml.

Versuch 15a und 15b

Hier wurde 1 ml S e r e t i n pro Tier gegeben. In beiden Versuchen imponiert die steigende Tendenz der Kurve innerhalb der ersten drei Tage. Diese beträgt 3 000 bzw. 4 500 Leukocyten. Bis zum achten Tag kommt es jedoch bei den Blutentnahmen zum regelmäßigen Abfall der weißen Blutkörperchen, der in Versuch 15a besonders ausgeprägt ist. Hier sinken die Leukocyten innerhalb einer Woche um 3 500 unter den Ausgangswert. Der Reiz, der am achten Tag durch Pyripher gesetzt wird, ist deswegen besonders stark, da die Leukocyten bis zur vierten Stunde um 8 500 ansteigen und ebenso regelmäßig bis zur achten Stunde abfallen. Diese hohe Leukocytenbewegung kann im Sinne der Wilderschen Ausgangsregel bewertet werden, wonach die Leukocyten um so höher steigen, je tiefer ihr Ausgangswert liegt. Der Versuch 15b zeigt eine normale Pyripher-Kurve am achten Tag, in dem die Leukocyten mit 5 000 als Maximum in der vierten Stunde im Bereich der Norm liegen.

In den beiden folgenden Versuchen wurden je 2 ml S e r e t i n pro Tier gegeben, insgesamt also 14 ml/Ratte. Auch hier fällt der Leukocytenanstieg innerhalb der ersten drei Tage auf. Der sehr hohe Gipfel der Kurve 16a liegt insofern

außerhalb der Norm, da die Leukocyten bereits am Versuchsbeginn einen Durchschnittswert von 18 500 haben. Jedes Tier zeigt eine besonders starke Leukocytenbewegung, so daß der Anstieg sehr eindrucksvoll erscheint. Beide Wochenkurven fallen aber in den weiteren fünf Tagen ab und liegen am achten Tag vor der Pyrifergabe unterhalb des Ausgangswertes. Während der Versuch 16a eine normale Pyrifer-Kurve zeigt, die vom Ausgangswert immer noch einen Gipfel von 6 500 Leukocyten in der vierten Stunde aufweist, liegt im Versuch 16b der Anstieg der weißen Blutkörperchen mit 3 000 zu tief. Der niedrige Ausgangswert 13 800 Leukocyten, müßte auch hier nach Wilder einen höheren Anstieg hervorrufen.

Versuch 17 zeigt die Reaktion der Leukocyten auf S e r e - t i n noch stärker. Hier bekamen die Tiere der Gruppe je 3 ml täglich. Wieder steigen die weißen Blutkörperchen bis zum dritten Tag an, um dann regelmäßig abzufallen. Die Pyrifer-Kurve am achten Tag hat nur eine geringe Höhe von 2 000 Leukocyten in der vierten Stunde zu verzeichnen, der ein steiler Abfall, besonders in der sechsten Stunde bis unter den Ausgangswert folgt.

Bei einer noch höheren Dosierung von 4 ml täglich S e r e - t i n pro Tier (Versuch 18) ist die Reaktion auf Pyrifergabe am achten Tag kaum mehr sichtbar. Hier steigen die Leukocyten in der zweiten Stunde um 800 geringgradig an, um dann in der vierten, sechsten und achten Stunde um fast 4 000 abzufallen. Am Ende des Versuches haben sie damit einen Mittelwert von 9 000, während zu Beginn des Versuches der Ausgangswert 13 000 Leukocyten betrug.

Die Besprechung dieser Ergebnisse bedarf einer besonderen Beachtung, die hier diskutiert werden soll. Alle Wochenkurven zeigen auf S e r e t i n -Gabe einen regelmäßigen Anstieg der Leukocyten um durchschnittlich 4 000 bis zum dritten Tag, wobei der Versuch 16a mit seinen besonders hohen Werten nicht berücksichtigt wurde, da er den Mittelwert des Anstiegs verfälschen würde. Bei S e r e t i n -Gabe muß bedacht werden, daß es sich hier um ein Humanserum handelt, das bei der Ratte im Sinne eines Fremdeiweißes wirkt und dementsprechend eine Leukocytose hervorrufen muß.

Der Organismus reagiert also auf diesen Reiz hin mit einer Abwehrphase, indem vermehrt Leukocyten mobilisiert werden (HOFF³⁷). Durch die immer wieder neu zugeführten Reize wird also das klinische Bild einer akuten Entzündungslage hervorgerufen. Diese klingt dann langsam im Verlaufe einer Woche ab, die Leukocyten kehren zur Norm zurück. In den Versuchen 15a und 15b, die einen normalen Verlauf der Pyripher-Kurve zeigen, war der mit S e r e t i n gesetzte Reiz zu schwach, um Veränderungen in der Knochenmarksfunktion sichtbar werden zu lassen. Die hier verabreichte Dosis von 1 ml S e r e t i n pro Tier entspricht 250 ml beim Menschen. Diese Fremdeiweißmenge beeinflusst auch bei der Ratte die Ausschwemmungsfähigkeit des Knochenmarkes nicht. Zwar ist sie ausreichend, um eine Fremdeiweiß-Leukocytose hervorzurufen, jedoch bleibt eine Erschöpfung des Knochenmarkes aus. Der Pyripher-Reiz am achten Tag läuft in normaler Weise ab. Ob diese S e r e t i n menge von 1 ml/Tier täglich nicht ausreichend ist, um eine Erschöpfung hervorzurufen oder ob nach einer Adaptation auf diesen Reiz hin das Knochenmark fähig ist, noch auf Pyripher zu reagieren, dadurch daß seine Reifungstendenz nicht genügend beeinflusst wird, kann nicht entschieden werden.

Anders verhält es sich in den Versuchen 16b bis 18. Die Leukocytose innerhalb der ersten drei Tage ist hier ebenfalls vorhanden und auf die Zufuhr von S e r e t i n zurückzuführen. Dennoch ist die Dosis hier eine sehr viel größere, nämlich 2 - 4 ml täglich = 500 - 1 000 ml/70 kg Körpergewicht beim Menschen. Der Organismus der Ratte reagiert hier ebenfalls im Sinne einer Abwehr mit Leukocytenausschwemmung, jedoch wird durch den immer wieder erneut gesetzten Reiz durch S e r e t i n dieser Vorgang abgeschwächt. Es kommt zur Erschöpfung der Knochenmarksmobilisation. BORKENSTEIN¹⁷ beschreibt sie als Folge lang anhaltender Infektionen, die sich ja ebenfalls durch Leukocytosen auszeichnen und betont, daß es sich hier ausschließlich um eine Erschöpfung des Knochenmarks und keine echte Blockade handelt. H.LEY⁵⁰ weist darauf hin, daß, wenn die Reifungstendenz des Knochenmarkes darniederliegt, durch ein künst-

liches Fieber die Granulopoese angeregt werden kann, vorausgesetzt, daß noch ein gewisser Teil reaktionsfähigen Knochenmarks enthalten ist. Da MOESCHLIN⁵⁴ für die Leukopoese eine Zeit von 10 bis 14 Tagen veranschlagt, werden bei kleinen Gaben S e r e t i n (1 ml Versuch 15a, b) auf den Pyrifer-Reiz hin noch die Knochenmarksreserven ausgeschwemmt, während bei mittleren bis höheren Dosen (2 - 4 ml, Versuch 16b bis 18) auch diese Depots schon verbraucht sind, so daß der Pyrifer-Reiz abgeschwächt, ja sogar unbeantwortet bleibt.

Es kann also aus dieser Versuchsreihe geschlossen werden, daß das Knochenmark fähig ist, einen spezifischen Reiz mit dem Fremdeiweiß S e r e t i n durch vegetative Gesamtschaltung mit Leukocytenausschwemmung zu beantworten. Dieses gelingt solange, bis sämtliche Knochenmarksreserven verbraucht sind, so daß sich dann der Zustand der Erschöpfung einstellt.

Wie sich das Knochenmark auf einen einmaligen Stoß mit S e r e t i n und einem zusätzlichen Reiz mit Pyrifer 24 Stunden später verhält, zeigen die folgenden Versuche.

4b) S e r e t i n - Stöße

Hier sollen zunächst die Versuche 19a bis 21 diskutiert werden, die sich in ihrem Verlauf ähneln und nur geringe Schwankungen zeigen. Es wurde den Tieren der einzelnen Gruppen eine einmalige Injektion von 5, 6 und 7 ml S e r e t i n verabreicht. Das entspricht beim Menschen einer Menge von 1 250 bis 1 750 ml. 24 Stunden später wurde ein erneuter Reiz mit Pyrifer gesetzt und der Verlauf der Kurven verfolgt. Dabei ergab sich folgendes: In allen Versuchen steigen die Leukocyten innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion von S e r e t i n steil um 6 000 - 8 000 weiße Blutkörperchen an. Wird nun der Reiz mit Pyrifer gesetzt, so fallen sie in der zweiten Stunde erheblich ab, steigen aber in der vierten Stunde der Pyrifer-Kurve wiederum an, jedoch kaum oder nur wenig über den nach 24 Stunden erreichten Wert. Dann sinken sie endgültig in der sechsten und achten Stunde bis unter den Ausgangswert. Dieser Verlauf findet folgende Erklärung:

Die *S e r e t i n*-Mengen von 5 - 7 ml pro Tier bewirken diese ausgeprägten Leukocytosen. Durch das Fremdeiweiß werden sofort und in großer Zahl, nämlich 6 000 bis 8 000 Leukocyten in die Blutbahn ausgeschwemmt. Der zu dieser Zeit einsetzende Pyrifer-Reiz trifft auf ein erschöpftes Knochenmark, so daß die Leukocyten nunmehr in der sog. vagotonen Vorphase absinken. In der vierten Stunde können sie dann aber noch erneut ansteigen, so daß eine Pyrifer-Kurve, wenn auch mit erniedrigtem Maximum, resultiert. Aus der Doppelpflichtigkeit der gesamten Kurve ergibt sich, daß das Knochenmark erschöpft, aber noch nicht blockiert ist. KRATSCH⁴⁸ betont, daß erst dann von einer Regulationsstarre bzw. Blockade des Knochenmarkes gesprochen werden kann, wenn auf einen Pyrifer-Reiz hin die Kurve eine fallende Tendenz zeigt und sich asymptotisch der Abszisse nähert.

Mit diesen Versuchen 19a bis 21 kann also wiederum eine Erschöpfung des Knochenmarkes auf große Gaben von *S e r e t i n* nachgewiesen werden, jedoch ist eine echte Blockade unwahrscheinlich.

In den Versuchen 22 bis 24 wurde noch höher dosiert. Es wurden hier 8, 9 und 10 ml *S e r e t i n* pro Tier verabreicht. Beim Menschen entspricht das einer Menge von 2 000 bis 2 500 ml. Auch diese drei Kurven zeigen einen ähnlichen Verlauf, so daß sie gemeinsam besprochen werden können. Die Blutentnahme 24 Stunden nach der Injektion von *S e r e t i n* zeigt einen Wert, der mit 900 bis 1 200 Leukocyten unter dem jeweiligen Ausgangswert liegt. Die sich nun anschließenden Pyrifer-Kurven klettern äußerst steil empor, indem sie mit 8 000 bis 10 000 Leukocyten weit über den Normalwerten liegen. Da die Tiere ohne vorherige Injektion auf einen Pyrifer-Reiz in der ergotropen Phase höchstens Anstiege von 4 000 bis 6 000 zu verzeichnen haben, muß hier eine andere Erklärung gefunden werden. Zumindest zeigen auch diese Pyrifer-Kurven in Versuch 22 - 24 eine trophotrope Phase, d.h. die Leukocyten fallen bis zur achten Stunde etwa auf die Anfangswerte ab.

Für dieses Verhalten gibt es folgende Möglichkeit: Die relativ großen Flüssigkeitsmengen, die durch die *S e r e t i n*-

Injektionen hervorgerufen werden, bewirken eine Blutverdün-
nung, die nach 24 Stunden immer noch nicht ganz ausgeglichen
ist. Das bedeutet, daß trotz einer wahrscheinlichen Leuko-
cytose durch S e r e t i n diese durch die Blutverdünnung
nicht faßbar ist. Die Leukocyten sinken sozusagen ab. Die
jetzt folgende steile Pyrifer-Kurve wird nunmehr nach der
Wilderschen Ausgangsregel bewertet, wonach die Leukocyten um
so stärker ansteigen können, je niedriger ihr Ausgangswert
liegt. Allerdings kann diese Begründung angezweifelt werden,
da das sog. Absinken der weißen Blutkörperchen innerhalb
der 24 Stunden nach S e r e t i n -Gabe mit Werten von
900 - 1 200 fast noch als Tagesschwankung aufgefaßt werden
kann. Eine echte Wildersche Ausgangsregel trifft dagegen in
Versuch 15a zu, wo die Leukocyten einen Gipfel von 8 500
in der vierten Stunde zeigen, dafür aber auch vor Pyrifer-
Gabe um 3 500 weiße Blutkörperchen unterhalb des Ausgangs-
wertes liegen. Ein Vergleich mit dieser Kurve macht daher
diese Theorie unwahrscheinlich.

Eine bessere Deutung dieses Verhaltens ist die, daß durch
die große S e r e t i n - Zufuhr (8 - 10 ml, Versuche
22-24) eine vorübergehende Blockierung des Knochenmarkes er-
zeugt wird, die durch den zweiten Reiz mit Pyrifer 24 Stun-
den später nicht nur durchbrochen wird, sondern durch Kumul-
ation (S e r e t i n + Pyrifer) eine besonders große Aus-
schwemmung erzielt. Dieser doppelte Reiz innerhalb einer kur-
zen Zeit bewirkt eine zentralnervös gesteuerte Antwort auf
das Knochenmark, das sämtliche ihm zur Verfügung stehenden
Leukocyten, nebst seinen Reserven, freigibt.

Zusammenfassend kann ich zu dieser Versuchsreihe sagen: Das
Humanserum S e r e t i n wirkt bei der Ratte als Fremd-
eiweiß und wird mit einer Leukocytose beantwortet. Bei einer
täglichen Zufuhr von 4 ml pro Tier, das entspricht einer
Menge von 1 000 ml beim Menschen, ist nach acht Tagen eine
Erschöpfung des Knochenmarkes erreicht, d.h. der Pyrifer-
Reiz bleibt unbeantwortet.

Bei einem einmaligen Stoß mit 10 ml S e r e t i n pro Tier
(= 2 500 ml beim Menschen) scheint eine vorübergehende Läh-
mung des Knochenmarkes vorzuherrschen, jedoch ist dieser

Block durch Pȳrifer-Reiz zu durchbrechen. Durch Kumulation (S e r e t i n + Pyrifer) kommt es zu einer besonders heftigen Reaktion des Knochenmarkes, die durch starke Leukocytenausschwemmung gekennzeichnet ist.

Abschließend stellte ich auch mit S e r e t i n einen Blutstatus auf, dessen Ergebnisse in Tabelle II wiedergegeben wurden. Sofort nach der Injektion von 5 ml S e r e t i n pro Tier kommt es zum Absinken der Leukocyten, Erythrocyten, Thrombocyten, des Hämoglobins und Hämatokrits als Folge einer Verdünnung. Diese ist nach 24 Stunden wieder ausgeglichen. Während zu dieser Zeit alle Werte die Norm erreicht haben, liegen nur die Leukocyten höher, als Zeichen der beginnenden Reaktion auf das Fremdeiweiß.

5a) P e r i s t o n - Wochenkurven

Hierbei ging ich von folgender Überlegung aus: In der Kinderpraxis wird P e r i s t o n mit mittlerem Molekulargewicht von 30 000 in einer Dosis von 15 - 20 ml/kg gegeben. Das entspricht bei der Ratte von ca. 250 g Körpergewicht einer Menge von 3,75 - 5 ml. In dem ersten Versuch injizierte ich eine Dosis von 3 ml/Ratte täglich während einer Woche und steigerte in den folgenden Versuchen auf 4 und 5 ml. Es wurden also in drei Versuchen die Gesamtdosen 21, 28 und 35 ml gegeben. Das Ziel dieser Untersuchung war, festzustellen, ob durch die tägliche P e r i s t o n -Gabe während einer Woche die Leukocytenzahl verändert wird, und ob die Knochenmarksfunktionsprüfung am achten Tag durch Speicherung oder vorübergehende Blockierung eine dysregulative Leukopenie zeigt.

Versuch 25a und 25b:

Zwei Gruppen mit vier und fünf Tieren bekamen täglich 3 ml P e r i s t o n pro Ratte. Bei den einzelnen Blutabnahmen zeigten sich nur geringe Schwankungen mit einem Maximum von 1 000 Leukocyten, was bei einem Durchschnittswert von 16 000 unerheblich ist. Der Verlauf der Pȳrifer-Kurve, die am achten Tag erfolgte, kann als normal betrachtet werden, da die Leukocyten in dem einen Fall um 4 500 in der vierten Stunde anstiegen und in der achten Stunde leicht unter den Ausgangs-

wert abfielen, während die zweite Gruppe einen Anstieg um 3 000 verzeichnete, der ebenfalls mit normaler Geschwindigkeit gesenkt wurde.

Bei der nächsten Dosis von 4 ml/Tier (Versuch 26a) waren die täglichen Leukocyten Schwankungen ausgeprägter. Da aber der Wiederholungsversuch 26b einen ähnlichen Verlauf zeigte, wie die Gruppen 25a und 25b, kann dieser Fehler auf eine Infektion einzelner Tiere oder eine paravenöse Injektion durch Schädigung der Schwanzvene zurückgeführt werden. Die Pyripher-Belastungskurve am Ende der Versuche zeigte eine normale Knochenmarksfunktion, da die Leukocyten um 5 000 und 6 000 in der vierten Stunde anstiegen.

Die maximale P e r i s t o n -Gabe betrug 5 ml/Tier. Hierbei konnte folgendes festgestellt werden: Die Gruppe 27a zeigt bei den einzelnen Blutentnahmen eine ansteigende Tendenz und liegt am achten Tag vor Beginn der Pyripher-Kurve um 2 500 Leukocyten durchschnittlich höher als am Versuchsanfang. Bei Belastung mit dem Bakterienstoff kommt es zunächst zum Absinken der weißen Blutkörperchen als Zeichen der vagotonen Vorphase in der zweiten Stunde, dem aber ein Anstieg um 3 000 folgt. Obwohl die Gruppe 27b keine Tageschwankungen aufweist, ist auch hier der Verlauf der Pyripher-Kurve am achten Tag flacher. Zwar zeigt sie den gewohnten Anstieg in der vierten Stunde, der jedoch mit 3 000 Leukocyten ebenfalls an der unteren Grenze der Norm liegt. Da mit der Wiederholung dieses Versuches ein Fehler ausgeschlossen werden konnte, muß der Kurvenverlauf auf andere Weise gedeutet werden.

Wie aus Arbeiten von SCHOEN⁶⁰, BRASS¹⁸ und JECKELN⁴² hervorgeht, wurden Veränderungen nach P e r i s t o n -Gaben bei Säuglingen beobachtet, wobei Fremdkörperriesenzellen und echte Speicherzellen im RES gefunden wurden. Ebenso fanden GALL²⁶ und Mitarbeiter, KORTH und HEINLEIN⁴⁶, HÜSSELMANN⁴⁰, HECKNER und GEHLMANN³³, BARFUSS und EICHLER⁷, BARGMANN^{8,9} und HECHT und WEESE³² P e r i s t o n -Speicherungen in den verschiedensten Organen. Während SCHALLOCK⁵⁹ betont, daß eine Blockade des RES nicht möglich sei, da die Reticulumzellen proliferieren und sich nur 50 % an der Speicherung

beteiligen, während die anderen als inaktive Zellen frei von Ablagerungsprodukten bleiben, beschreiben BARFUSS und EICHLER⁷ eine etwa fünfzig Stunden anhaltende Blockade des RES, indem injiziertes Kongorot langsamer als gewöhnlich aus dem Blut verschwindet. Für die von mir gewählte Dosis von 5 ml/Tier, die einer Gesamtdosis von 140 ml/kg entspricht, kann eine Speicherung mit vorübergehender Blockierung des Knochenmarks angenommen werden, die, wenn auch nicht voll ausgeprägt, doch leicht sichtbar ist. Im therapeutischen Periston sind 4 g PVP in 100 ml enthalten, also 5,6 g in 140 ml. JECKELN⁴² gibt für Säuglinge eine Menge von 0,5 g/kg Körpergewicht als ausreichend an, um Veränderungen im RES hervorzurufen.

Um diese eventuelle Blockade auf einem anderen Weg zu beweisen, injizierte ich einer zweiten Hauptgruppe je eine einmalige Periston-Menge als Stoß, dem 24 Stunden später die Pyripher-Reizkurve folgte.

5b) Periston-Stöße

Versuch 28a und 28b

Diese Gruppen erhielten 8 ml Periston pro Tier als einmaligen Stoß. Vor der Injektion wurde Blut entnommen, ebenso nach 24 Stunden, also direkt vor der Pyripher-Gabe. Während es in beiden Gruppen zu einem Leukocytenanstieg innerhalb der ersten 24 Stunden um 2 000 bzw. 1 100 Zellen kam, war ein steiler Abfall nach Pyripher-Gabe bis zur zweiten Stunde um 2 000 bzw. 2 600 bemerkbar. In der vierten Stunde war eine deutliche ergotrope Phase vorhanden, so daß man von einer normalen Knochenmarksfunktion sprechen kann.

Die beiden folgenden Gruppen bekamen als Stoß 10 ml/Tier. Hier trat der Leukocytenanstieg noch stärker in Erscheinung. Innerhalb von 24 Stunden stiegen sie um 3 500 bzw. 4 000 an, um nach Pyripher-Gabe in der zweiten Stunde unter den Ausgangswert abzusinken. Zwar kommt es in der vierten Stunde erneut zum Anstieg, in dem ersten Fall jedoch kaum, im zweiten Versuch gar nicht über den nach 24 Stunden erreichten Wert (= 0-Wert der Pyripher-Kurve) hinaus. Für dieses Verhalten gibt es folgende Erklärung: Die hohe Flüssigkeitsmenge,

die durch die P e r i s t o n -Gabe zugeführt wird, wirkt auf den Organismus der Ratte als unspezifischer Reiz, der mit einer Leukocytenausschwemmung aus dem Knochenmark beantwortet wird. So kommt es zum Anstieg. Auf den erneuten Reiz, der durch die Pyrifer-Gabe erzielt wird, können nicht sofort Leukocyten mobilisiert werden, so daß ein starker Abfall in der vagotonen Phase resultiert, dem der Anstieg nur unvollständig folgt. Nach AMMON und DEPNER³ beginnt die Speicherung des Kollidon 24 Stunden nach der Infusion von P e r i s t o n , nämlich dann, wenn die niedermolekularen Anteile durch die Nieren eliminiert sind. Hier wird also die Wirkung des Pyrifer durch die spezifische Blockade mit P e r i s t o n verringert.

Zum Vergleich gab ich einer neuen Versuchsgruppe 10 ml 0,9 %ige Kochsalzlösung pro Tier (Versuch 7). Während hier trotz der großen Flüssigkeitszufuhr ebenfalls, wenn auch nur ein geringer, Leukocytenanstieg innerhalb von 24 Stunden sichtbar wird, kommt es durch den zweiten Reiz mit Pyrifer zum weiteren Anstieg der weißen Blutkörperchen und einem normalen Kurvenverlauf. Hieraus kann geschlossen werden, daß auf eine hohe Dosis von 10 ml P e r i s t o n hin die Leukocyten absinken müssen, da das Knochenmark durch vorübergehende Blockade nicht imstande ist, erneut mit einer Ausschwemmung zu reagieren.

Etwas im Widerspruch zu den bisher beschriebenen Kurven, wo die Blockade eindeutig erscheint, stehen die nun folgenden Versuche. Hier wurden 12 ml/Tier verabreicht. Die beiden Kurven, die hiervon existieren (Versuch 30a und 30b), weichen aber von den bisherigen stark ab. Es kommt in den ersten 24 Stunden nach der Injektion bereits zum Absinken der Leukocyten, während die Pyrifer-Kurve einen normalen Verlauf zeigt, ja sogar einen besonders hohen Anstieg um 6 500 bzw. 9 000 zu verzeichnen hat.

Dieser Sturz der Leukocyten um 2 200 innerhalb der ersten 24 Stunden des Versuches kann als Verdünnung auf die große Kreislaufbelastung hin angesehen werden. Wie der Blutstatus von P e r i s t o n zeigt, sinken die weißen Blutkörperchen schon nach Gabe von 5 ml sofort nach der Injektion

stark ab, haben aber nach 24 Stunden den Ausgangswert wieder erreicht. Da aber hier mehr als das Doppelte, nämlich 12 ml P e r i s t o n pro Tier injiziert wurden, besteht die Möglichkeit, daß der Organismus auf diese große Flüssigkeitszufuhr eine längere Zeit beansprucht und die Leukocyten erst später den Normwert wieder erreichen.

Zusätzlich kann hier die Wildersche Ausgangsregel diskutiert werden. Danach kommt es nach dem Abfall der Leukocyten zu einem besonders ausgeprägten Gipfel. Mit anderen Worten: Je tiefer die Zahl der weißen Blutkörperchen, desto stärker der Anstieg. In meinen Kurven liegen die Ausgangswerte relativ niedrig (14 000 und 11 500). Von dem Blutwert, der zu Beginn des Versuches bestimmt wurde, erreicht die Pyrifer-Kurve Werte von 4 300 bzw. 7 000 und liegt damit im Bereich der Norm. Vergleiche ich diesen Wert mit der Kochsalzkurve, in der als Stoß 15 ml/Tier gegeben wurden (Versuch 8), so habe ich hier ebenfalls den Abfall der Leukocyten innerhalb der ersten 24 Stunden. Auf Pyrifer-Gabe jedoch gibt es einen nur schleichenden Anstieg der Kurve, die in keiner Weise den Werten der P e r i s t o n -Kurve entspricht. Da die Leukocyten im Kochsalzversuch etwa gleich stark wie im P e r i s t o n -Stoß abfallen, nämlich um 7 000 Leukocyten innerhalb von 24 Stunden, müßte auch hier nach der Wilderschen Ausgangsregel der Anstieg besonders deutlich in Erscheinung treten. Auf Kochsalzgabe tritt jedoch eine Verdünnung durch relative Leukopenie mit Abwanderung der Blutkörperchen in die Depots ein, die selbst durch den Pyrifer-Reiz nur wenig geändert wird. Dieses unterschiedliche Verhalten deutet darauf hin, daß dem Anstieg des P e r i s t o n -Stoßes eine andere Ursache zugrunde liegt, die folgendermaßen gedeutet werden soll: In einer sehr hohen Dosierung wirkt P e r i s t o n als Reiz auf das Knochenmark, so daß auf eine zusätzliche Pyrifer-Belastung Kumulation eintritt. BORKENSTEIN¹⁷ konnte beweisen, daß sterilisierter Ruß als Injektion eine Leukocytose hervorruft, die wie die Pyrifer-Gabe eine charakteristische Kurve erzeugt. So könnte P e r i s t o n in einer bestimmten Breite (hier 11 - 15 ml) vielleicht als Fremdkolloid eine solche Reizwirkung ausüben. Eine Entscheidung kann hier nicht eindeutig getroffen werden.

Bei Gabe von 15 ml/Tier (Versuch 31) sinken die Leukocyten nicht nur auf P e r i s t o n -Gabe ab, sondern noch zusätzlich nach Pyrifer-Injektion bis zur 2. Stunde. Der Anstieg scheint auch hier besonders eindrucksvoll (7 500 Leukocyten), liegt aber vom Ausgangswert an betrachtet mit einer Steigerung von 4 000 weißen Blutkörperchen gerade an der unteren Grenze der Norm. Der Abfall der Leukocyten innerhalb von 24 Stunden nach P e r i s t o n -Gabe kann als Verdünnung angesehen werden, wobei wieder offen bleiben muß, ob die hohe Kurve durch Pyrifer-Belastung auf Kumulation (P e r i s t o n + Pyrifer) oder auf den niedrigen Ausgangswert (Wilder) zurückgeführt werden kann.

Die höchste Dosierung war mit 20 ml/Tier gegeben (Versuch 32). Da diese Menge als einmaliger Stoß zu groß ist, und eine starke Kreislaufbelastung darstellt, wurden 2 mal 10 ml im Abstand von je 24 Stunden injiziert. Dabei kommt es, wie bei dem Stoß von 10 ml schon beschrieben, zunächst zu einem starken Leukocytenanstieg um 6 300. Aber schon nach der zweiten Injektion von 10 ml fallen die Leukocyten wieder um 2 500 ab. Trotz der erneuten Reizung des Knochenmarks mit Pyrifer sieht man im Kurvenverlauf einen linearen Abfall in der zweiten Stunde um 2 500 Leukocyten, der mit einer kaum bemerkenswerten Schwankung um 400 Leukocyten bis unter den Ausgangswert sinkt.

Aus diesem letzten Versuch geht eindeutig hervor, daß eine Menge von 80 ml/kg PVP, wenn auch keine Speicherung, so aber sicher eine Blockade des Knochenmarks zur Folge hat, die frühestens 24 Stunden nach der Injektion der ersten Hälfte (40 ml = 1,6 g/kg PVP) beginnt. Dieser Befund entspricht der Aussage von AMMON und DEPNER³, die glauben, daß das in den ersten 24 Stunden ausgeschiedene P e r i s t o n direkt aus dem Kreislauf stammt, daß aber nach dieser Zeit ein Teil des PVP vom Gewebe aufgenommen ist. Nach ihrer Meinung kann also eine Blockade frühestens 24 Stunden nach Verabreichung von P e r i s t o n entstehen. Das würde mit meinem Versuch 32 übereinstimmen, wo eine sichtbare Blockade des RES zu dieser Zeit eintritt, die selbst auf das Bakterieneiweiß Pyrifer

nicht gebrochen werden kann. Weiterhin läßt sich ersehen, daß die Blockade mindestens 32 Stunden anhält, was mit der von BARFUSS und EICHLER⁷ angegebenen Zeit von 50 Stunden gleichgesetzt werden kann. Nach BARGMANN^{8,9}, HECKNER und GEHLMANN³³, TRAENCKNER⁶⁷⁻⁶⁹, HÜSSELMANN⁴⁰ und GALL und Mitarbeitern²⁶ sind morphologische Schäden beobachtet worden, die jedoch funktionell nicht nachgewiesen werden konnten. (BARFUSS und EICHLER⁷, STENGER und MÜLLER⁶⁴).

Zusammenfassend kann ich zu meinen Versuchen sagen, daß P e r i s t o n -Mengen von 12 - 16 ml/kg täglich keinerlei Nebenwirkungen auf das RES und die Knochenmarksfunktion zeigen, während sich bei einer siebentägigen Dauerbelastung mit insgesamt 140 ml/kg = 5,6 g PVP bereits eine leichtere dysregulative Leukopenie bei Pyripher-Gabe bemerkbar macht, die aber reversibel ist und nicht als echte Störung bewertet werden kann.

Stärker kommen die Erscheinungen bei einem einmaligen Stoß zum Ausdruck. 80 ml/kg auf zwei Tage verteilt, = 3,2 g PVP, verursachen eine sichtbare Knochenmarksveränderung, indem trotz der Pyripher-Gabe die Leukocyten absinken und auch in der vierten Stunde den gewohnten Anstieg vermissen lassen.

Abschließend an diese Versuchsreihe habe ich noch an fünf Ratten einen Blutstatus angefertigt, dessen Ergebnisse die Tabelle III am Ende der Versuche zeigt. Ich injizierte 5 ml P e r i s t o n pro Tier und wollte damit die eventuell auftretende Blutverdünnung untersuchen. Dabei fielen die Leukocyten, Erythrocyten, Thrombocyten, der Hämoglobingehalt und der Hämatokrit sofort nach der Injektion stark ab und hatten nach 24 Stunden ihren Ausgangswert wieder erreicht. Damit ist die Blutverdünnung bewiesen. Diese wurde bereits von RIEDEL und ZIPF⁵⁷ zur Bestimmung der Verweildauer des P e r i s t o n im Blut ausgenutzt. HECHT und WEESE³² beschrieben ein Absinken der Bluteiweißwerte und des Hämoglobins als Folge der Verdünnung. WEESE^{72,73} nahm an, daß der Organismus die Fremdkolloide als Stabilisator des kolloidosmotischen Druckes benutzt und seine Eiweiße in die Depots abschiebt. Daß es sich bei diesen Veränderungen nur um einen

Abstrom handeln kann, geht aus der Tatsache hervor, daß der Harnstickstoff nicht vermehrt ist, ebenso wenig wie der Rest N. Auch die Aminosäuren im Blut waren unverändert (UPHAM und Mitarbeiter⁷⁰). Nach WORATZ⁷⁵ ist die nachweisbare Blutverdünnung häufig stärker, als nach der zugeführten Flüssigkeitsmenge zu erwarten wäre. Diese erklärt er durch den plasmaplethorischen Effekt des Kolloids. Es kommt zum Einstrom von Gewebsflüssigkeit in den Kreislauf. Die Folge davon ist eine relative Verminderung der Bluteiweißkörper und eine Viskositätsabnahme des Blutes. Ferner kommt es zu einer geringen Verschiebung der Elektrolyte im Serum, denn durch den nachweisbaren Einstrom von Muskellymphe kommt es zu einer leichten Erhöhung der Kalziumkonzentration im Serum. Trotz der Veränderungen im Bluteiweißhaushalt wird die Blutgerinnung durch P e r i s t o n nicht verzögert (HECHT und WEESE³²). Bei lokaler Anwendung zeigte P e r i s t o n , wie andere Kolloide, eine blutstillende Wirkung, obwohl keine Verkürzung der Gerinnungszeit über 15 % auftrat (HUMMEL und HALSE³⁹). Die nachgewiesene Verkürzung der Blutungszeit bei gleichbleibender Gerinnungszeit nach P e r i s t o n -Anwendung führt WORATZ⁷⁵ auf die Osmotherapie dieses Kolloids zurück. Lediglich DAVIDSON und STERN²¹ beobachteten eine Verlängerung der Blutungszeit bei unveränderter Gerinnungszeit.

6. Vergleich der geprüften Substanzen

Nachdem in den vorherigen Abschnitten die Substanzen getrennt besprochen wurden, sollen nun noch die geprüften Medikamente untereinander verglichen werden, zumal alle Präparate S e r e t i n , P e r i s t o n und Tusche in 5 %iger Lösung verwandt wurden (Tabelle IV). Es wurden numerisch für jede Dosis der einzelnen Stöße die absolute Differenz der Leukocytenzahl zwischen dem Ausgangswert und dem ergotropen Maximum in der ersten Spalte und die Differenz zwischen dem Nullwert der Pyriker-Kurve und dem ergotropen Maximum in der zweiten Spalte dargestellt.

Tabelle IV

S t ö ß e	Ausgangswert ΔA und ergotr.Max.	Nullwert Pyrifer ΔE und ergotr.Max.
	Leukocyten	Leukocyten
S e r e t i n		
5 ml	8 000	1 300
6 ml	4 300	- 3 420
7 ml	11 800	2 860
8 ml	6 900	8 040
9 ml	6 700	7 840
10 ml	9 200	10 080
P e r i s t o n		
8 ml	6 140	4 020
10 ml	4 300	840
12 ml	7 020	9 160
15 ml	4 220	7 160
Tusche		
1 ml	4 340	7 780
2 ml	- 4 100	- 2 800
Kochsalz		
5 ml	5 180	5 820
8 ml	6 520	5 020
10 ml	4 160	3 040
15 ml	2 560	4 320

Bei dieser Tabelle stellt die Differenz zwischen dem Ausgangswert und dem ergotropen Maximum, ΔA , die maximal erreichte Leukocytose dar, während die Differenz zwischen dem Nullwert und dem ergotropen Maximum, ΔE , die Mobilisationsfähigkeit des Knochenmarkes auf einen Pyrifer-Reiz hin veranschaulicht. Aus dieser Zusammenstellung erkennt man, daß die S e r e t i n -Stöße besonders hohe ΔA -Werte zeigen. Weder bei P e r i s t o n , noch bei Tusche ist die absolute Höhe der Leukocytose so ausgeprägt wie hier. Dieses Ergebnis

ist nicht verwunderlich, denn das Humanserum *S e r e t i n* bewirkt als Fremdeiweiß bei der Ratte einen starken Abwehrvorgang, zumal mit recht hohen Dosen, 5 ml, das entspricht beim Menschen 1 250 ml, begonnen wurde. Die Pyriker-Kurven weisen zwar bis zu einer Menge von 7 ml *S e r e t i n* einen charakteristischen Verlauf auf, jedoch ist ΔE , als Ausdruck für die Leukocytenausschwemmung auf einen Pyriker-Reiz abgeschwächt, in einem Fall sogar negativ. Diese Erscheinung wurde schon vorher nicht als eine Blockade, sondern vielmehr als eine Erschöpfung des Knochenmarkes nach der hohen Leukocytose bewertet, wie dies auch in der Literatur von BORKENSTEIN¹⁷ und HOFF³⁸ beschrieben wird. Die betont hohen ΔE -Werte bei den sehr großen Mengen von 8, 9 und 10 ml *S e r e t i n* sollen nochmals abschließend mit den *P e r i s t o n*-Ergebnissen diskutiert werden.

Bei dem bekannten RES-Blocker Tusche liegt schon in der geringen Menge von 2 ml eine sichtbare Knochenmarksfunktionslähmung vor. Nicht nur der Wert ΔA ist hier negativ, sondern auch auf einen Reiz hin vermag die Leukocytenzahl nicht mehr zu steigen. ΔE liegt mit 2 800 Zellen unter dem Nullwert der Pyriker-Kurve. Die Knochenmarksblockade ist bei dieser Dosis evident. Wie verhält sich nun aber *P e r i s t o n*? Verglichen mit den indifferenten Kochsalzinjektionen zeigen die Mengen von 8 und 10 ml *P e r i s t o n* fast die gleichen Werte für ΔA . Hieraus läßt sich mit einiger Sicherheit sagen, daß *P e r i s t o n* nicht als Reiz auf das Knochenmark wirkt, zumindest nicht in einer solch kräftigen Weise, wie man es von Fremdeiweißinjektionen gewohnt ist. Der Wert für ΔE liegt bei 8 ml *P e r i s t o n* bereits an der unteren Grenze der Norm. Bei einer Dosis von 10 ml wird ein pathologischer Wert erreicht, während die gleichen Mengen *S e r e t i n* noch sehr hohe Leukocytenanstiege demonstrieren. Die gehemmte Leukocytenbewegung nach einem Pyriker-Reiz erscheint bei den *P e r i s t o n*-Gaben aber bei weitem nicht so ausgeprägt, wie auf Tuscheinjektionen, wo schon 2 ml eine völlige Blockade bewirken. So kann man zusammenfassend von *P e r i s t o n* sagen: Es hat, wenn überhaupt, nur eine sehr schwache anregende Wirkung auf die Leukocytenzahl. Eine Mobilisationsstörung

auf einen Pyrifer-Reiz muß erst bei einer Menge von 10 ml *P e r i s t o n* (= 2 800 ml beim Menschen) angenommen werden, die aber in ihrer Größe (ΔE) nicht mit den Werten der Tuscheinjektionen zu vergleichen ist.

Es bleibt noch jenes eigenartige Phänomen zu erklären, daß bei sehr hohen Gaben von *S e r e t i n* und *P e r i s t o n* nach einem vorübergehenden Leukocytensturz, erkennbar an $\Delta E > \Delta A$, eine kräftige ergotrope Phase sichtbar wird. Nach einem Vergleich mit der hohen Kochsalzinjektion (15 ml) und aus den Ergebnissen der Tabellen I bis III läßt sich der Leukocytenrückgang mit einer Verdünnung deuten. Wie aber kommt es bei *P e r i s t o n* und *S e r e t i n* zur so starken Leukocytose, wo doch kleinere Dosen eine Blockade bzw. eine Erschöpfung sichtbar machten? An entsprechenden Stellen wurden schon die zwei Möglichkeiten ausführlich diskutiert:

a) Es handelt sich um eine Verdünnung nach so hohen Flüssigkeitsmengen und eine nur scheinbare Leukocytose (Wildersche Regel);

b) Es kommt nach vorübergehender Blockade zur Kumulierung von *S e r e t i n* bzw. *P e r i s t o n* mit Pyrifer. Gegen eine Wildersche Ausgangsregel bei diesem Erscheinungsbild spricht aber der langsame und schwache Anstieg der ergotropen Phase nach Kochsalzinjektionen. Hierfür bietet sich folgende Erklärung: Durch die große Flüssigkeitsmenge kommt es zur Verdünnung und zu einer relativen Leukopenie. Zusätzlich wandern noch Blutkörperchen in die Depots ab, so daß selbst ein Pyrifer-Reiz nur eine schwache Leukocytose bewirkt. Es erhebt sich die Frage, warum dieser Effekt nur bei Kochsalzinjektionen auftritt und nicht auch nach Gabe von *S e r e t i n* und *P e r i s t o n*. Hierüber kann keine sichere Entscheidung getroffen werden und die Frage muß offen bleiben, ob *P e r i s t o n* und *S e r e t i n* in hohen Dosen vorübergehend das Knochenmark blockieren und ein Pyrifer-Reiz diese Lähmung durchbricht. Eine Kumulation beider Mittel mit Pyrifer wäre dann nicht ausgeschlossen.

Abschließend sei noch auf die therapeutische Wirkungsbreite von *P e r i s t o n* hingewiesen.

Tabelle V

Applikationsart von P e r i s t o n	untoxische Dosis	toxische Dosis
Wochenkurven 7 Tage	4 ml x 7 = 28 ml Periston (7 740 ml/Mensch) erg.Max. 5 000 - 6000 Leukocyten	5 ml x 7 = 35 ml Periston (9 800 ml/Mensch) erg.Max. 3000 Leukocyten
Stöße einmalige Zufuhr	8 ml Periston (2 240 ml/Mensch) erg.Max. 4000 Leukocyten	10 ml Periston (2 800 ml/Mensch) erg.Max. 840 Leukocyten 10 ml x 2 = 20 ml (2x2800 ml/Mensch) erg.Max. - 2 140 Leukocyten

An Hand dieser Tabelle V wird die geringe kumulierende Wirkung von P e r i s t o n sichtbar. Während eine einmalige Zufuhr von 10 ml schon eine gewisse Blockade sichtbar macht, kann man fraktioniert täglich 4 ml P e r i s t o n injizieren, also insgesamt 28 ml, ohne eine verringerte Leukocytenbewegung zu beobachten. Besonders sinnfällig wird die Störung der Leukopoese bei einer Gabe von 2 mal 10 ml P e r i s t o n in 24 Stunden. Hier zeigt sich, daß FVP eine Knochenmarksblockade nach den ersten 24 Stunden erzeugt (AMMON und DEPNER³), die bis zu 50 Stunden anhält (BARFUSS und EICHLER⁷). Eine abgeschwächte Wirkung in der Ausschwemmungsfähigkeit des Knochenmarkes tritt erst bei einer Dosis von 5 ml täglich auf, das sind bei einer Belastung während einer Woche 35 ml P e r i s t o n pro Ratte.

G

Z U S A M M E N F A S S U N G

In dieser Arbeit wurden die Plasmaexpander *P e r i s t o n* und *S e r e t i n* in zwei Hauptgruppen auf ihre leukotoxische Nebenwirkung an Albinoratten geprüft. Die Knochenmarksfunktionsprüfung führte man nach dem Verfahren von Moeschlin mit dem Fiebermittel Pyrifer durch. - Bei den Wochenkurven wurden die Tiere mit fraktioniert steigenden Dosen belastet, während bei den Stößen verschiedene Mengen nach einmaliger Verabreichung getestet wurden. Schließlich wurden noch in gleicher Weise verschiedene Dosen Kochsalz- und Tuscheinjektionen zum Vergleich untersucht und der Verdünnungseffekt bei *P e r i s t o n*, *S e r e t i n* und physiologischer Kochsalzlösung an Hand eines Blutstatus beobachtet.

Bei den *P e r i s t o n*-Wochenkurven zeigt sich eine toxische Grenze bei einer Menge von 5 ml/die, das sind 35 ml insgesamt (= 9 800 ml/Mensch), während sich bei den Stößen schon in einer Dosis von 10 ml (= 2 800 ml/Mensch) eine Pyrifer-Kurve mit abgeschwächtem ergotropen Maximum einstellt. Besonders deutlich ist diese Reaktion nach einer Applikation von 10 ml an zwei folgenden Tagen, wo der Pyrifer-Reiz als Folge einer Blockade gar nicht mehr beantwortet wird. Diese setzt frühestens 24 Stunden nach der Injektion ein und dauert mindestens fünfzig Stunden.

Für *S e r e t i n* ergibt sich, daß es bei der Ratte als Fremdeiweiß eine stärkere Leukocytose hervorruft. Bis zu einer Gesamtmenge von 14 ml/Tier auf sieben Tage verteilt (= 3 500 ml/Mensch) ist das Knochenmark noch fähig, auf einen zusätzlichen Pyrifer-Reiz mit einer weiteren Ausschwemmung von Leukocyten zu reagieren. Erst bei einer noch höheren Dosierung von 3 bzw. 4 ml, insgesamt 21 bzw. 28 ml, zeigt sich eine Erschöpfung des Knochenmarkes, indem der Pyrifer-Reiz unbeantwortet bleibt.

S e r e t i n -Stöße von 5 bis 7 ml pro Tier (1250 bis 1750 ml/Mensch) rufen ebenfalls eine Knochenmarkerschöpfung hervor. Die Pyrifer-Kurve zeichnet sich durch eine starke vagotone Vorphase aus. Der Anstieg in der vierten Stunde reicht kaum über den Ausgangswert hinaus. Bei noch höher dosierten S e r e t i n -Stößen (8 bis 10 ml/Tier) kommt es zu einer vorübergehenden Hemmung der Leukocytenausschwemmung aus dem Knochenmark, die jedoch durch Pyrifer durchbrochen werden kann. Die Höhe des ergotropen Maximum ist wahrscheinlich auf Kumulation (S e r e t i n + Pyrifer) zurückzuführen.

Ein Vergleich mit dem bekannten RES-Blocker Tusche ergibt, daß eine Menge von 2 ml einer 5 %igen Lösung bereits ausreichend ist, um eine refraktäre Pyrifer-Kurve zu erzeugen.

Die Kochsalzversuche wurden durchgeführt, in der Annahme, daß es sich hierbei um eine indifferente Flüssigkeitszufuhr handelt. Die hier erhaltenen Werte wurden deswegen als Norm den Veränderungen bei Gaben von P e r i s t o n und S e r e t i n gegenübergestellt.

- 1) Ammon,R.: Blutersatzmittel und ihr Schicksal im Organismus unter besonderer Berücksichtigung des Periston.
Med. Mschr. 3, 16, 1949
- 2) Ammon,R. und Braunschmidt,G.: Das Schicksal von Periston im Organismus. Biochem. Z. 319, 370, 1949
- 3) Ammon,R. und Depner,E.: Ausscheidung und Verhalten verschiedener Polyvinylpyrrolidontypen im Organismus.
Z. ges. exp. Med. 128, 607, 1957
- 4) Ammon,R. und Mohn,G./ Der fluoreszenzmikroskopische Nachweis des Polyvinylpyrrolidons. Acta histochem. 6, 66, 1958
- 5) Ammon,R. und Müller,W.: Der Einfluß hoher Peristongaben auf den Kaninchenorganismus unter Berücksichtigung der Speicherorgane. Dtsch.med.Wschr. 15, 465, 1949
- 6) Ammon,R. und Nübling,W.: Zur quantitativen Bestimmung der Kollidone. Arzneimittel Forsch. 6, 565, 1956
- 7) Barfuss,F. und Eichler,O.: Periston bei wiederholter Darreichung. Arch.exp.Path.Pharmak. 206, 346, 1949
- 8) Bargmann,W.: Über Milzveränderungen nach Zufuhr des Blutflüssigkeitersatzes Periston. Virchows Arch.path.Anat. 314, 162, 1947
- 9) Bargmann,W.: Über Milzveränderungen und Periston-Zufuhr. Dtsch.med.Wschr. 71, 184, 1946
- 10) Barner,F.R.: Über Eisen- und Periston-(Kollidon-)Speicherung. Z.ges.inn.Med. 7, 1074, 1952
- 11) Barner,F.R.; Dieckhoff,J. und Mörchel,E.: Periston und experimentelle Nephritis (Masugi). Frankfurt. Z.Path. 66, 181, 1955
- 12) Baumgartl,F.: Fragen des akuten Blutverlustes und der Wiederauffüllung des Kreislaufes. Arch.klin.Chir. 283, 80, 1956
- 13) Bennhold,H.: Ist das Blutplasma ein strömendes Eiweiß-depot oder ein Transportorgan? Dtsch.med.Wschr. 72, 401 1947

- 14) Bennhold, H. und Schubert, R.: Untersuchungen über die Möglichkeit einer Vehikelfunktion des Plasmaersatzstoffes Periston. Z.für ges.exp.Med. 113, 722, 1944
- 15) Bernhard, W.G.; Grubin, H.; Islami, A.H.; Hakim, H.; Brüning, R. and Knauf, R.: Functional and anatomic effect of polyvinylpyrrolidone. An analysis based on the study of 129 cases. Ann.Surg.139, 397, 1954
- 16) Bienengraber, A.: Organveränderungen nach Plasmaentzug (Plasmapherese). Beitr.path.Anat. 113, 182, 1953
- 17) Borkenstein, E.: Untersuchungen über die cytopoetische Funktion des Knochenmarks bei normalen peripheren Leukocytenzahlen. Wiener med.Wschr.102, 116, 1952
- 18) Brass, K.: Morphologische Befunde bei Mensch und Kaninchen nach wiederholter Periston-(Kolidon-) Zufuhr. Frankfurt. Z.Path. 63, 95, 1952
- 19) Burri, C. und Allgöwer, M.: Zur Funktion des reticulo-endothelialen Systems (RES) nach Plasmaexpandern. Helvetia Chir. Acta Vol.31 Fasc.6, 533, 1964
- 20) Bräutigam, H.H.: Über eine Methode zur Feststellung der Durchlässigkeit des Glomerulum für Polyvinylpyrrolidon verschiedener Molekulargewichte. Klin.Wschr.34, 1263, 1956
- 21) Davidson, J. and Stern, K.: Thrombocytopenia in rabbits treated with polyvinylpyrrolidone (PVP). Fed. Proc.13, 426, 1954
- 22) Droste, R.; Drorszewski, E.; Koch, E.: Untersuchungen zur Frage der toxischen Blutschäden bei der Ratte durch hochdosierte zyklische N-Lost Phosphamidester. Ärztl.Forsch.13, 27, 1959
- 23) Ehrhart und Fischer, Th.: Knochenmarksfunktionsprüfung bei Patienten mit bösartigen Geschwülsten. Klin.Wschr.40, 667, 1962
- 24) Fresen, O. und Weese, H.: Das gewebliche Bild nach Infusion verschiedener Kollidon-Fraktion (Periston N, Periston, hochvisköses Periston) beim Tier. Beitr.path.Anat. 112, 47, 1952
- 25) Frimmer, M.: Über das Verhalten der reticulo-endothelialen Clearance nach Infusion kolloidaler Blutersatzflüssigkeiten. Arch.exp.Path.Pharmak. 217, 91, 1953

- 26) Gall, E.A.; Altmeier, W.A.; Schiff, L.; Hamilton, D.L.;
Braunstein, H.; Giuseffi, J. und Freimann, G.: Leber-
schäden nach i.v. Anwendung von Polyvinylpyrrolidon
(PVP). Amer.J.clin. Path. 23, 1187, 1953
- 27) Grüning, W. und Roth, H.: Das Verhalten des Blutvolumens
beim Menschen nach Infusion von Blutersatzflüssigkeiten.
Klin. Wschr. 32, 351, 1954
- 28) Habelmann, G.: Blutverlust, Blutersatz, Thieme-Verlag,
Leipzig 1942
- 29) Hecht, G.: Kollidon-Ausscheidung durch die Niere.
Klin.Wschr. 37, 140, 1959
- 30) Hecht, G.: Über den Mechanismus der Kollidon-Ausscheidung.
Arch. exp. Path. Pharmac. 226, 46, 1955
- 31) Hecht, G. und Scholtan, W.: Über die Ausscheidung von
Polyvinylpyrrolidon durch die normale Niere.
Z.ges.exp. Med. 130, 577, 1959
- 32) Hecht, G. und Weese, H.: Periston, ein neuer Blutersatz.
Münch.med.Wschr. 1, 11, 1943
- 33) Heckner, F. und Gehlmann, F.: Cytologische Beobachtungen
zur Kollidon-Speicherung. Z.ges.exp.Med.127, 213, 1956
- 34) Heilmeyer, I.: Funktionsprüfung der Leukopoese des
Knochenmarkes. Handbuch der gesamten Hämatologie,
von Heilmeyer-Hittmair, Verlag Urban Schwarzenberg,
München-Berlin, 2, 332, 1960
- 35) Heinen, W.; Loosen, H. und Heinen, H.: Der Einfluß von
Kollidon verschiedener Molekülgrößen auf den Entwi-
schungsvorgang im Blute. Bemerkung zur ambulanten
Frischplasmagewinnung. Ärztl.Wschr.6, 388, 1951
- 36) Hoff, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. Georg
Thieme Verlag, Stuttgart 1962, S.300
- 37) Hoff, F.: Fieber: Unspezifische Abwehrvorgänge, unspezifi-
sche Therapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957
- 38) Hoff, F.: Vegetatives Nervensystem. Handbuch der gesamten
Hämatologie von Heilmeyer-Hittmair, Verlag Urban
Schwarzenberg, 2, 167, 1959
- 39) Hummel, K. und Halse, Th.: Über Thrombocytenlabilisierung
durch polymere Substanzen zur medikamentösen Hämostase.
Z.ges.exp.Med.123, 152, 1954

- 40) Hüsselmann, H.: Speicherserscheinungen beim Menschen nach Periston. Klin. Wschr. 30, 801, 1952
- 41) Jahnke, K.; Scholtan, H. und Lins, H.: Über die Ausscheidung vom Polyvinylpyrrolidon durch die Niere bei Nephropathien. Z.für ges.exp.Med. 131, 567, 1959
- 42) Jeckeln, E.: Über gewebliche Äußerungen des Säuglingsorganismus nach wiederholten Periston-Gaben. Virchows Arch. path. Anat. 322, 529, 1952
- 43) v.Kaulla, K.N.: Die Fraktionierung des menschlichen Plasmas und ihre klinische Bedeutung. Dtsch.med.Wschr. 73, 152, 1948
- 44) Keller, H.M.: Die Antwort des normalen und pathologischen Knochenmarks auf apyrogene Dosen eines unspezifischen Reizstoffes. Verh.dtsch.ges.inn.Med. 62, 46, 1956
- 45) Konrad, H.: Blutmengenbestimmungen mit Periston bei Kindern. Z.Kinderheilk. 71, 379, 1952
- 46) Korth, J. und Heinlein, H.: Funktionelle und morphologische Untersuchungen über die Wirkung kolloidaler Blutersatzmittel unter besonderer Berücksichtigung des Periston. Arch.klin.Chir. 105, 230, 1943
- 47) Korth, J. und Heinlein, H.: Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die kreislauffüllende Wirkung verschiedener Blutersatzmittel. Arch.klin.Chir. 278, 36, 1954
- 48) Kratsch, E. und Schmermund, H.J.: Die Überwachung der Knochenmarksfunktion bei der cytostatischen Behandlung bösartiger Geschwülste. Med.Klinik 54, 1238, 1959
- 49) Krestow, M.: Über den Einfluß von Milzexstirpation und Milztransplantaten auf die Leukocytenbewegung. Inaugural-Dissertation Heidelberg 1960
- 50) Ley, H.: Über die Therapie mit künstlichem Fieber in der inneren Medizin. Monatskurse für ärztl.Fortbildung. 7. Jg., Nr.7, 329, 1957
- 51) Loewe, H.: Blutersatzmittel. Med,Klin. 41, 104, 1946
- 52) Maurer, G.: Blutersatzmittel. Naturwiss.Rdsch. 2, 413, 1952
- 53) Mohn, G.: Die Speicherung von Polyvinylpyrrolidon im Rattenorganismus durch den direkten fluoreszenzmikroskopischen Nachweis. Acta histochem. 2, 76, 1960

- 54) Moeschlin, S.: Ausreifungszeit, Mitosedauer und täglicher Umsatz der granulierten Leukocyten. Schw.med.Wschr. 76, 1051, 1946 . Helv.med.Acta 12, 229, 1945
- 55) Ravin, H.A.; Seligman, A.M. and Fine, J.: Polyvinylpyrrolidone as a plasma expander. New Engl.J.Med. 247, 921, 1952
- 56) Rehn, J.: Das Serumalbumin in der Chirurgie von heute. Arch. klin.Chir. 263, 369, 1949/50
- 57) Riedel, G. und Zipf, K.: Tierexperimentelle Untersuchungen über Blutersatzmittel. Arch.exp.Path.Pharmak. 203, 25, 1944
- 58) Rüffer, W.: Klinische Nachuntersuchungen zur Frage der Kollidon-Speicherung. Medizinische 15, 539, 1955
- 59) Schallock, G.: Funktion und Struktur des lymphoreticulären Systems. Regensburger Jahrbuch f. ärztl. Fortbildung IV, 1954/55, Friedrich-Karl-Schattauer-Verlag, Stuttgart
- 60) Schoen, H.: Organveränderungen beim Säugling nach Zufuhr von Periston. Klin.Wschr. 27, 463, 1949
- 61) Scholtan, W.: Beziehungen zwischen der Größe von Polyvinylpyrrolidon-Molekülen und ihrer Permeabilität durch die Glomerulummembran der Niere. Z.ges.exp.Med. 130, 556, 1959
- 62) Scholtan, W.: Bestimmung der Molekulargewichtsverteilung von Polyvinylpyrrolidon mit kleinem und großem Molekulargewicht und von Albumin in der Ultrazentrifuge. Makromolekulare Chemie 36-38, 162, 1960
- 63) Schubert, R.: Über die Ausscheidung an Periston gebundener Stoffe (Bilirubin, Indigocarmin) und einiges über die Ausscheidung von Periston selbst. Klin.Wschr. 26, 143, 1948
- 64) Stenger, K. und Müller, J.: Ergebnis der Nachuntersuchung Periston-behandelter Kinder. Dtsch.med.Wschr. 79, 1015, 1954
- 65) Stern, K.: Effect of polyvinylpyrrolidone on reticulo-endothelial storage. Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 618, 1952
- 66) Streicher, H.J. und Schmidt: Die Knochenmarksfunktionsprüfung unter besonderer Berücksichtigung der Milzextirpation. Klin.Wschr. 40, 667, 1962
- 67) Traenckner, K.: Morphologische Nierenveränderungen nach Periston beim Menschen. Frankfurt. Z.Path. 65, 80, 1954

- 68) Traenckner, K.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Periston-Speicherung in den Mitochondrien der Nierentubuli. Z.ges.exp.Med. 123, 101, 1954
- 69) Traenckner, K.: Das Schicksal des Periston im menschlichen Körper nach histologischen Untersuchungen. Frankfurt.Z. Path. 65, 62, 1954
- 70) Upham, H.C.; Lovell, F.W.; Detrick, L.E.; Highby, D.H.; Debley, V. and Haley, Th.J.: Tissue deposition of polyvinylpyrrolidone in normal and irradiated rabbits. Arch. int. Pharmacodyn Vol 106, 151, 1956
- 71) Weber, J. und Rheinfelder, H.: Die Speicherung des Periston. Fortschr. Med. 71, 531, 1953
- 72) Weese, H.: Blutersatzmittel. Pharmazie, 3, 337, 1948
- 73) Weese, H.: Therapeutische Möglichkeiten mit Blutersatzstoffen. Münch. med.Wschr. 95, 465, 1953
- 74) Weikel, jr., J.H. and Lusky, L.: Pharmacology of the reticulo-endothelial system. 1. Blockade by polyvinylpyrrolidone (PVP) as measure with radiochromic phosphate in rabbit. J.Pharmacol.exp.Ther. 118, 148, 1956
- 75) Woratz, G.: Klinische Beiträge zur Osmotherapie der inneren Medizin. Therapiewoche 5, 540, 1954/55
- 76) Wrage, K.H.: Untersuchungen über die Unterschiede in der Speicherung von Periston und Periston N. Frankfurt. Z. Path. 66, 246, 1955
- 77) Zach, J. und Gerbert, E.: Untersuchungen über die Leuko-cytenregulation bei Erkrankungen des hämopoetischen Systems. Klin. Wschr. 34, 749, 1956
- 78) Zipf, K.: Quantitative Kollidon-Bestimmung im Harn und Blut (Periston-Nachweis). Klin.Wschr. 23, 340, 1944

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen, dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg/Lahn, Herrn Professor Dr. M. Schwaiger zu danken, der mir ermöglichte, meine Dissertation an seinem Institut zu schreiben. Gleichzeitig danke ich an dieser Stelle meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. H. J. Streicher für die Ratschläge, Anregungen und Hinweise, die er mir während der Ausarbeitung der Dissertation erteilte.

L e b e n s l a u f

Als Tochter des Wirtschaftsprüfers Paul Eberhardt und seiner Ehefrau Anna, geb. Ehlert, wurde ich, Karin Ilse Marianne Eberhardt, am 25. März 1939 in Stolp/Pommern geboren. Durch Kriegseinflüsse kamen wir im März 1945 nach Wolfenbüttel, wo ich in der Zeit von Ostern 1946 bis Ostern 1950 die Volksschule besuchte. Anschließend ging ich dort zwei Jahre auf die Oberschule für Mädchen. Durch Umzug kamen wir nach Braunschweig, so daß ich Ostern 1952 auf das Braunschweiger Gymnasium Gauß-Schule wechselte. Hier blieb ich vier Jahre lang, wurde dann 1956 auf das neusprachliche Gymnasium für Mädchen Kleine Burg umgeschult und bestand dort im Februar 1959 das Abitur.

Vom SS 1959 bis SS 1962 einschließlich studierte ich Medizin an der Marburger Philipps-Universität, an der ich auch das Vorphysikum und Physikum ablegte. Das WS 1962/63 verbrachte ich in Wien und anschließend das SS 1963 an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg/Breisgau. Seit dem WS 1963/64 studiere ich wieder in Marburg/Lahn, wo ich nach dem SS 1965 das medizinische Staatsexamen ablegte, das ich am 14.II.1966 bestand.

Marburg/Lahn, den 2. Mai 1966

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten

1) in M a r b u r g /Lahn

Beckmann, Behrend, Berendes, Bücher, Braun-Falco, Brück,
Buchholz, Cleve, Dimroth, Dölle, Gedigk, Golenhofen,
Grüter, Hamm, Hardewig, Hartmann, Hensel, Hildebrandt,
Hornung, Jacob, Kessler, Knauff, Krönke, Lang, Linneweh,
Lübbbers, Mahr, Mann, Martini, Mattes, Maurath, Marx,
Mesnil de Rochemont du, Niessing, Oksche, Petry,
Petzoldt, Poetschke, Rodeck, Rohen, Salfeld, Sauer,
Schiff, Schleyer, Schmid, Schmitz, Schrappe, Schwaiger,
Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg, Stender, Straub,
Streicher, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle

2) in W i e n

Antoine, Braitenberg, Fellingner, Fuchsig, Langer,
Neuhold, Novotny, Obiditsch-Mayer, Pillat

3) in F r e i b u r g /Breisgau

Bätzner, Büchner, Creutzfeld, Giertz, Heilmeyer, Klöss,
Krauss, Lorenz, Noltenius, Sarre, Schirmeister,
Stutz, Wimböfer

